

**EINSATZ VON METALLKOMPLEXEN ALS FUNKTIONELLE  
EINHEITEN ZUR SYNTHESE NEUER VERBINDUNGEN MIT  
FLÜSSIGKRISTALLINEN ODER CYTOTOXISCHEN EIGENSCHAFTEN**



**Kumulative Habilitationsschrift**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Dr. rer. nat. habil.**

vorgelegt der

**Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät**

**der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

von

**Dr. rer. nat. Reinhard Paschke**

geboren am 24. August 1957 in Döbeln

**Gutachter:**

1. Prof. Dr. E. Sinn, Department of Chemistry, University of Missouri, Rolla, USA
2. Prof. Dr. R Csuk, Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
3. Prof. Dr. P. Nuhn, Fachbereich Pharmazie, Institut für Pharmazeutische Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Halle (Saale), verteidigt am 16. Dezember 2003

**urn:nbn:de:gbv:3-000006892**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000006892>]

## Inhaltsverzeichnis

1.	Metallkomplexe als funktionelle Einheiten – Einleitung und Zielsetzung .....	6
1.1	Einleitung .....	6
1.2	Zielsetzung .....	11
2.	Einsatz von Metallkomplexen als funktionelle Einheiten – eigene Beiträge .....	13
2.1	Einsatz von Metallkomplexen zur Darstellung von Verbindungen mit flüssigkristallinen Eigenschaften.....	13
2.1.1	Übersicht.....	13
2.1.2	Bis(2-aryl-3-mercapto-propenato)nickel(II)-Komplexe.....	15
2.1.3	Kupfer(II)-, Nickel(II)- und Kobalt(II)-Komplexe substituierter <i>N,N'</i> - Bis(salicyliden)ethylendiamine .....	17
2.1.3.1	Symmetrisch substituierte Komplexe.....	17
2.1.3.2	Unsymmetrisch und lateral substituierte Komplexe .....	21
2.1.4	Binukleare Kupferkomplexe aus Bis[( <i>N</i> -alkyl/aryl)-4-alkoxyphenyl- salicylaldiminato]kupfer(II)-Komplexen.....	25
2.2	Einsatz von Metallkomplexen zur Darstellung von Biomolekül-Konjugaten mit cytotoxischen und „drug-targeting“-Eigenschaften .....	29
2.2.1	Übersicht.....	29
2.2.2	Spacerverknüpfte Gallensäure-Platinkomplexe (ChAPt) als neue Antitumorwirkstoffe mit „drug-targeting“ Eigenschaften.....	34
2.2.2.1	Auswahl der Fragmente .....	34
2.2.2.2	Synthese und Eigenschaften der spacerverknüpften Gallensäure- Platinkomplexe (ChAPt).....	36
3.	Zusammenfassung .....	43
4.	Verwendete Abkürzungen .....	46
5.	Literaturverzeichnis .....	47

## **Vorbemerkung**

Für die Darstellung der Ergebnisse wurde die kumulative Form der Habilitation gewählt. Die ausgewählten Publikationen sind beigelegt und enthalten die experimentellen Daten sowie die ausführliche Diskussion der jeweiligen Ergebnisse. Im Textteil der Arbeit werden die wesentlichen Ergebnisse kurz dargestellt, im Mittelpunkt steht die Einordnung der einzelnen Arbeiten in das Gesamtgebiet. Die Originalarbeiten sind entsprechend der inhaltlichen Abfolge als Anlagen beigelegt, entsprechende Hinweise auf die jeweils relevante Publikation finden sich im Text.

## Verzeichnis der in der Arbeit zusammengefassten Publikationen (Anlagen)

- Anlage 1** Paschke, R.; Balkow, D.; Letko, I.; Pelzl, G.  
Di[2-(4-substituted-phenyl)-3-mercapto-propenato]nickel(II) complexes.  
Metallo-mesogens exhibiting broad nematic ranges.  
Liquid Crystals 16[6], 1105-1107. 1994.
- Anlage 2** Paschke, R.; Zschke, H.; Maedicke, A.; Chipperfield, J. R.; Blake, A. B.;  
Nelson, P. G.; Gray, G. W.  
Liquid crystalline transition metal complexes derived from di(5-  
alkyloxysalicylidene)ethylenediamines.  
Molecular Crystals and Liquid Crystals, Letters Section 6[3], 81-85. 1988.
- Anlage 3** Paschke, R.; Balkow, D.; Baumeister, U.; Hartung, H.; Chipperfield, J. R.;  
Blake, A. B.; Nelson, P. G.; Gray, G. W.  
Di(5-substituted-salicylidene)ethylenediaminato complexes. Part II.  
Mesomorphic properties of di(5-alkylsalicylidene)ethylene-diaminato  
nickel(II) and copper(II) complexes and an x-ray structure determination of  
[di(5-hexyloxy salicylidene)ethylene-diaminato]nickel(II).  
Molecular Crystals and Liquid Crystals 188, 105-118. 1990.
- Anlage 4** Paschke, R.; Diele, S.; Letko, I.; Wiegeleben, A.; Pelzl, G.; Griesar, K.;  
Athanasopoulou, M.; Haase, W.  
Mesomorphic properties and magnetic behavior of di-(5-substituted-  
salicylidene)ethylenediaminato cobalt(II) complexes.  
Liquid Crystals 18[3], 451-456. 1995.
- Anlage 5** Paschke, R.; Balkow, D.; Sinn, E.  
Lowering melting points in asymmetrically substituted Salen-copper(II)  
complexes exhibiting mesomorphic behavior. Structure of the mesogen Cu(5-  
hexyloxySalen).  
Inorganic Chemistry 41[7], 1949-1953. 2002.
- Anlage 6** Blake, A. B.; Chipperfield, J. R.; Hussain, W.; Paschke, R.; Sinn, E.  
Effects of Ligand Substituents (F for H; OR for R) on Mesogenic Properties of  
M(Salen) Derivatives (M = Cu, Ni, VO). New Fluoro-Substituted Complexes  
and Crystal Structure of the Mesogen Ni(5-hexylSalen).  
Inorganic Chemistry 34, 1125-1129. 1995.
- Anlage 7** Paschke, R.; Liebsch, S.; Oakley, M.; Sinn, E.  
New principles in metallomesogen structure-magnetism correlations. Inorganic  
Chemistry Communications 5, 525-526. 2002.
- Anlage 8** Paschke, R.; Liebsch, S.; Tschierske, C.; Oakley, M.; Sinn, E.  
Synthesis and Mesogenic Properties of Binuclear Copper(II) Complexes  
Derived from Salicylaldimine Schiff Bases.  
Inorganic Chemistry accepted. 2003.

- Anlage 9** Budig, H.; Paschke, R., Diele, S.; Letko, I.; Pelzl, G.  
Bowl-shaped liquid crystals - new derivatives of cyclotrimeratrylene and calix[4]arene.  
Berichte der Bunsen-Gesellschaft 97[10], 1355-1357. 1993.
- Anlage 10** Budig, H.; Diele, S.; Goering, P.; Paschke, R.; Sauer, C.; Tschierske, C.  
New liquid crystalline materials by combination of pyramidic and calamitic structural units.  
Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 2359-2360. 1994.
- Anlage 11** Budig, H.; Diele, S.; Goering, P.; Paschke, R.; Sauer, C.; Tschierske, C.  
Synthesis and investigations of new liquid-crystalline compounds by combination of the pyramidic tribenzocyclononene unit and calamitic structural units.  
Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry [4], 767-775. 1995.
- Anlage 12** Budig, H.; Diele, S.; Paschke, R.; Stroehl, D.; Tschierske, C.  
Mesomorphic properties and monolayer behavior of novel liquid crystalline exo-calix[4]arene derivatives.  
Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry 1901-1906. 1996.
- Anlage 13** Paschke, R.; Kalbitz, J.; Paetz, C.  
Novel spacer linked bile acid-cisplatin compounds as a model for specific drug delivery, synthesis and characterization.  
Inorganica Chimica Acta 304, 241-249. 2000.
- Anlage 14** Paschke, R.; Kalbitz, J.; Paetz, C.  
Preparation of multifunctional spacers for the transportation of conjugates of physiologically active compounds. Martin-Luther-Univ. 99-19950686[19950686], 6. 21-10-1999. DE. 1999
- Anlage 15** Paschke, R.; Kalbitz, J.; Paetz, C.; Luckner, M.; Mueller, T.; Schmoll, H.-J.; Mueller, H.; Sorkau, E.; Sinn, E.  
Cholic acid-carboplatin compounds (CarboChAPt) as models for specific drug delivery: synthesis of novel carboplatin analogous derivatives and comparison of the cytotoxic properties with corresponding cisplatin compounds.  
Journal of Inorganic Biochemistry 94[4], 335-342. 2003.
- Anlage 16** Paschke, R.; Paetz, C; Mueller, T; Schmoll, H.- J.; Sorkau, E.; Muller, H.; Sinn, E.  
Biomolecules Linked to Transition Metal Complexes – New Chances for Chemotherapy.  
Current Medicinal Chemistry [10], 1241-1253. 2003.

# 1. Metallkomplexe als funktionelle Einheiten – Einleitung und Zielsetzung

## 1.1 Einleitung

Die Verwendung von Übergangsmetallkomplexen als Teilfragmente größerer Molekülaggregate mit dem Ziel der Erzeugung spezifischer Eigenschaften ist ein vielseitig bearbeitetes Gebiet, gekennzeichnet durch seinen ausgeprägten interdisziplinären Charakter. Das rein wissenschaftliche Interesse an Struktur und Reaktionsverhalten dieser Verbindungen ist unmittelbar begleitet von der Suche nach Applikationen. Dies folgt einerseits aus der Möglichkeit der direkten Verknüpfung von organischen und anorganischen Strukturelementen, einschließlich der damit verbundenen Eigenschaften, und andererseits aus der Tatsache, dass die Komplexbildung neue Varianten zur gezielten Änderung der Geometrie des Gesamtmoleküls eröffnet. Die Kombination der Eigenschaften von Metallkomplexen bzw. deren Zentralatomen, wie z.B. Struktur, elektronisches und magnetisches Verhalten, mit denen der Liganden, führt zu einer Vielzahl reizvoller Applikationsmöglichkeiten, deren Potenzen bei weitem nicht ausgeschöpft sind. Daraus folgt, dass dieses Gebiet schwerlich einer einzelnen Wissenschaftsdisziplin zugeordnet werden kann und am besten mit dem angelsächsischen Begriff „*Material Chemistry*“ beschrieben werden sollte.

Komplexe (lat. Complexus- Umarmung) sind Moleküle oder Ionen, in denen an ein ungeladenes oder geladenes Zentralatom (Komplexzentrum) entsprechend seiner Koordinationszahl (Zähligkeit) mehrere ungeladene oder geladene, ein- oder mehratomige Gruppen (Liganden) angelagert sind. Liganden werden entsprechend der Zahl ihrer komplexbildenden Atome eingeteilt (Zähnnigkeit). Mehrzählige Liganden bilden Chelatkomplexe, wobei n-gliedrige „Chelatringe“ erzeugt werden.

Beispiele für mehrzählige Liganden sind in Abb.1 aufgeführt (Holleman-Wiberg 1995).

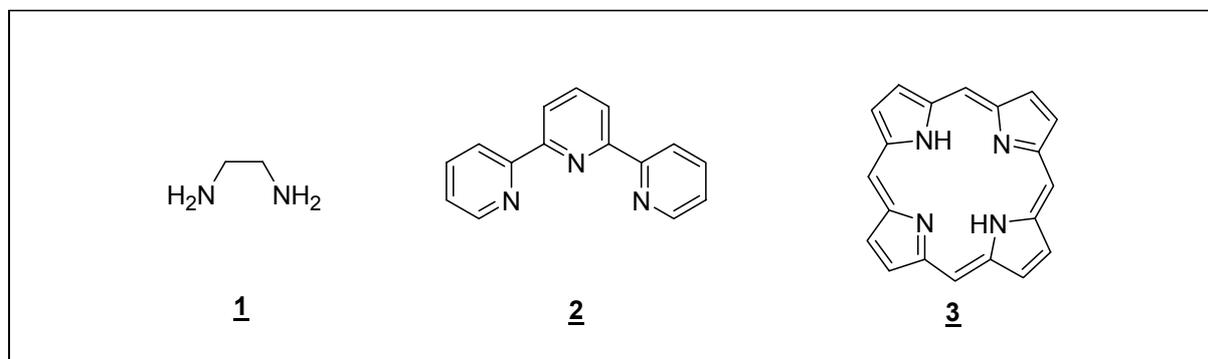
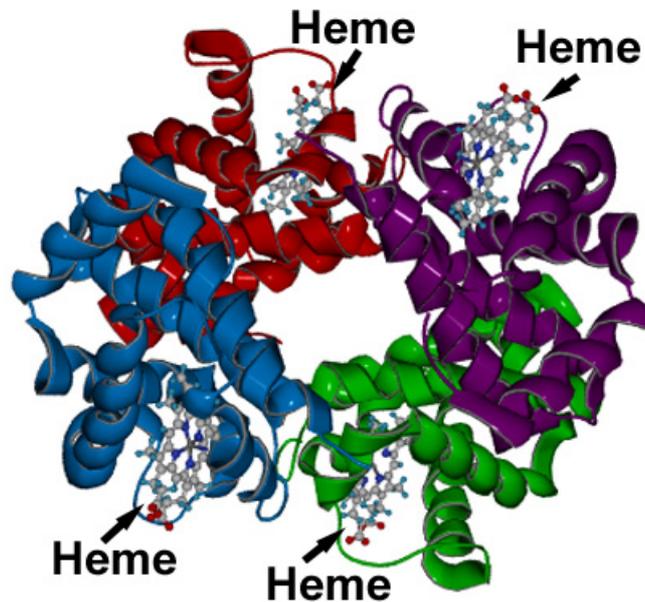


Abb. 1 < Beispiele für mehrzählige Liganden: zweizählige – Ethylendiamin 1, dreizählige – Terpyridin 2, vierzählige – Porphyrin 3 >

Metallchelatkomplexe sind für tierische und pflanzliche Lebensvorgänge (Hämoglobin, Chlorophyll, Cytochrome) unentbehrlich, sie haben aber auch auf Grund ihrer interessanten Eigenschaften vielfältigen Einsatz in technische und medizinische Anwendungen gefunden.



*Abb. 2 < Hämoglobin hat die Aufgabe Sauerstoff aus den Lungen in das Körpergewebe zu transportieren. Es besteht aus 4 Proteinuntereinheiten, welche wiederum jeweils eine Hämin-Gruppe enthalten (Ball and Stick-Darstellung). Jede Hämin-Gruppe kann koordinativ eine O<sub>2</sub>-Einheit binden. >*

In der vorliegenden Arbeit sind zwei Aspekte hinsichtlich des Einsatzes von Metallchelatkomplexen als funktionelle Einheiten von Bedeutung, die wiederum die gegenwärtigen Hauptlinien in der diesbezüglichen Forschung wiedergeben. Zum einen betrifft dies den Einsatz von Metallkomplexen als strukturbildendes Merkmal, zum anderen den Einbau von Metallkomplexen mit dem Ziel der Nutzung der physiologischen Eigenschaften des Metallkomplexes.

### **Verwendung von Metallkomplexen zum gezielten Aufbau supramolekularer Strukturen („Molekulare Architektur“)**

Die Anforderungen der gegenwärtigen Technologien und zukünftiger Applikationen eröffnen für die molekulare Nanotechnologie völlig neue Anwendungsgebiete. Der heute verwendete Begriff „molekulare Architektur“ ist Ausdruck für die gezielte Synthese von Verbindungen, die zur Ausbildung von supramolekularen Strukturen befähigt sind. Das Design dieser Strukturen resultiert unmittelbar aus den Erfordernissen der jeweiligen Anwendung. Das Konzept basiert darauf, dass die Wechselwirkungen zwischen den „Individualmolekülen“ ein „Supermolekül“ erzeugen (Laine et al. 2002). Dieses Multikomponentensystem ist in der Lage, auf einen externen Stimulus hin mit einer spezifischen Antwort zu reagieren, zu

welcher die Untereinheiten nicht befähigt sind. Das Gesamtsystem erhält somit eine neue Funktionalität (Lehn 1990).

Der gezielte Aufbau von Nanostrukturen durch Selbstorganisation von Metallkomplexen gewinnt zunehmend an Bedeutung, da er im Vergleich zur herkömmlichen, auf kovalenten Bindungen beruhenden organischen Route, den wesentlichen Vorteil bietet, dass die Bausteine (Liganden) durch den „relativ einfachen“ Schritt der Komplexbildung besser verknüpft werden können und die angestrebten Strukturen dadurch leichter zugänglich sind. Es lassen sich nahezu alle geometrischen Figuren herstellen (Leininger et al. 2000), Abb. 3. Dadurch sind diese Verbindungen für einen Einsatz auf dem Gebiet der Nanotechnologie prädestiniert (Lehn 1990). Gegenwärtige Anwendungsgebiete sind u.a. Host-Guest-Chemie (Fujita et al. 1995; Maverick et al. 1986; Slone et al. 1998) und Katalyse (Albrecht and van Koten 2001; Berkessel 1998), während langfristig die Herstellung neuer Materialien mit speziellen Eigenschaften im Zentrum stehen wird, ebenso wie die Herstellung von nanoscopischen Bauteilen und molekularen Maschinen (Amabilino et al. 1998; Amabilino and Stoddart 1995; Sauvage 1998).

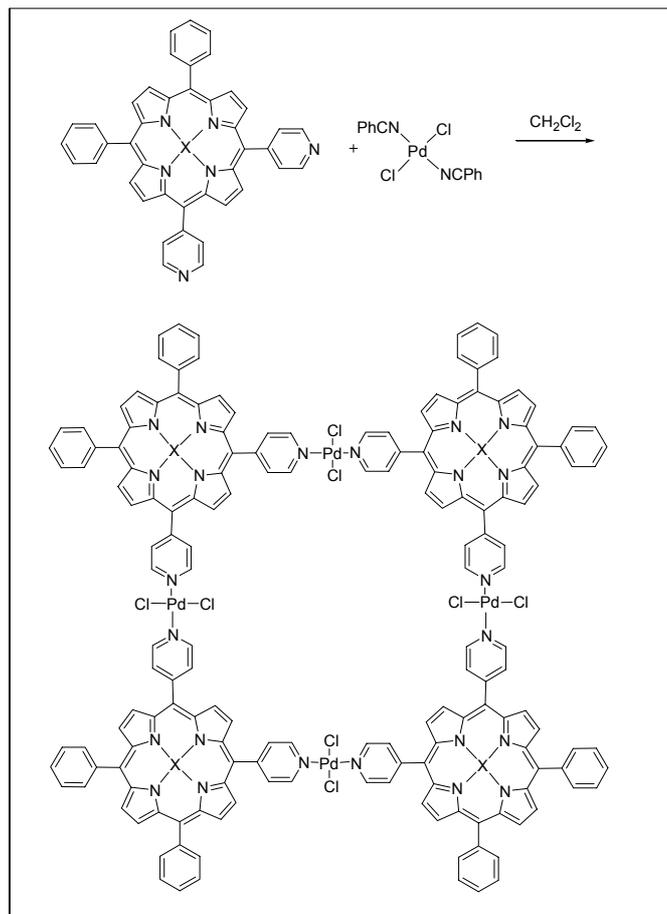


Abb. 3 < Porphyrin-haltige Quadrate als künstliche, multichromophore Aggregate zur Untersuchung von gerichteten Energie- und Elektronen-Transfers (Drain et al. 1993) >

Ein weiteres typisches Beispiel ist eine neue Klasse von substituierten Triarylpyridinio-[4'-p-phenyl]<sub>n</sub>terpyridyl Verbindungen, die auf Grund ihres Aufbaus (Elektronendonator-D, Elektronenakzeptor-A, Photosensitizer-P) im supramolekularen System zu einem „long-range Elektronen-Transfer“ führen und damit für eine Umwandlung von Licht in elektrochemisches Potential nutzbar sein könnten (künstliche Photosynthese), Abb. 4 (Laine et al. 2002).

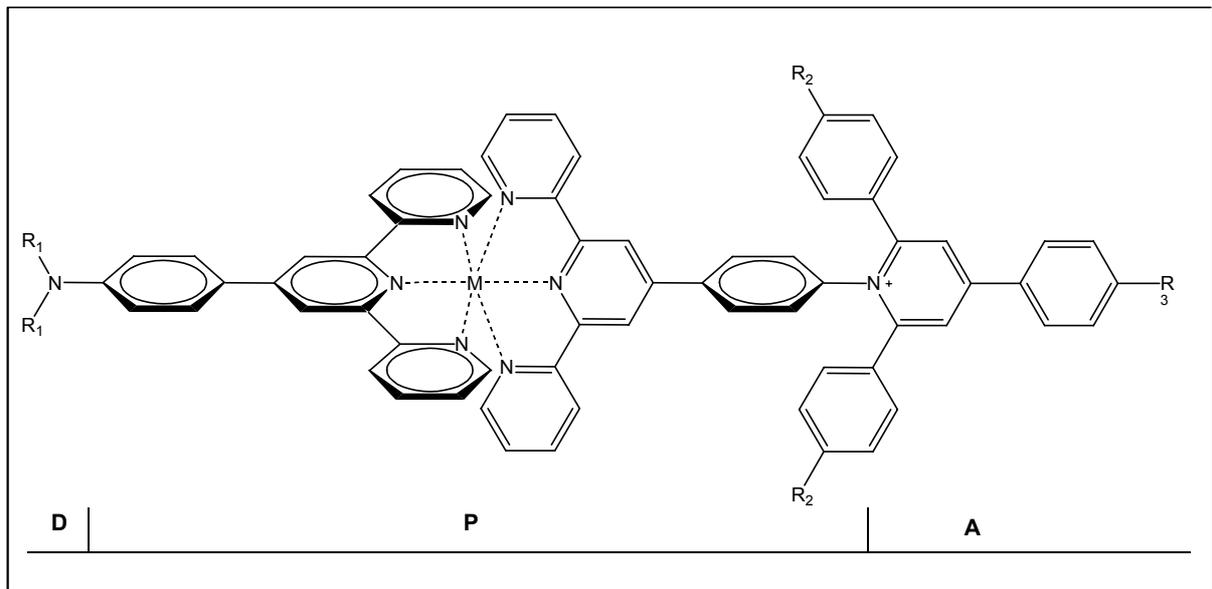


Abb. 4 < „nanometer-scale electron wires“;  $R_1 = Me$ ;  $M = Ru^{2+}, Os^{2+}$ ;  $R_2 = R_3 = H$  >

Der Einbau eines Chelatkomplexes als chromophorer „Photosensitizer“ trägt dazu bei, die geometrischen (Steifheit durch oktaedrischen Komplex) als auch die elektronischen Voraussetzungen („light-triggered“ Elektronendonatoren) in hohem Maße zu erfüllen. Eine weitere Modifikation des Substituentenmusters würde unter Umständen sogar die Ausbildung von Mesophasen und damit die gezielte Ausrichtung supramolekularer Strukturen ermöglichen, was wiederum einen gerichteten Elektronentransport erleichtern würde. Eine große Zahl weiterer Beispiele für den Einsatz von Metallkomplexen als strukturbildendes Merkmal findet sich auf dem Gebiet der Metallomesogene (Serrano 1996), auf die aber später detailliert eingegangen wird.

### Metallkomplexe als Träger spezifischer Eigenschaften

Dass Metallkomplexe unabhängig von ihrem strukturbildenden Einfluss eine außerordentliche Vielzahl interessanter Eigenschaften haben, die in vielen Fällen für applikative Zwecke verwendet werden können, wurde im vorhergehenden Abschnitt bereits beschrieben. Seit dem erfolgreichen Einsatz von Cisplatin in der Tumorthherapie in den 70er Jahren wurde intensiv nach neuen Einsatzgebieten für Metallkomplexe in der medizinischen Diagnostik und

Therapie gesucht (Guo and Sadler 1999). Aus der Vielzahl der Anwendungsgebiete sind in Abb. 5 einige Beispiele aufgeführt.

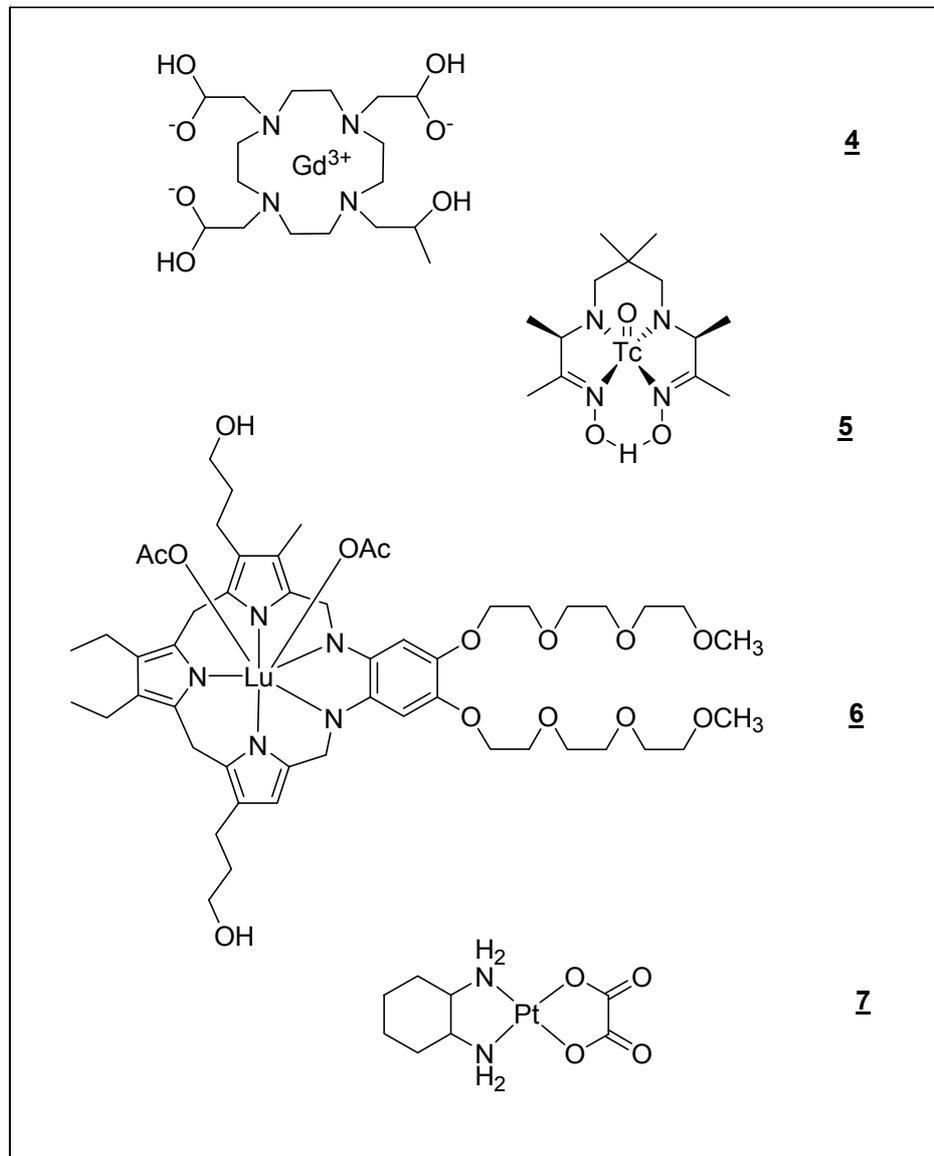


Abb. 5 < Beispiele für Metallkomplexe als Träger spezifischer Eigenschaften: Prohance 4 - Kontrastmittel, Ceretec 5 – Radiopharmazeutikum, Lutetium-Komplex 6 – zur photodynamischen Therapie, Oxaliplatin 7 – Antitumor-Wirkstoff >

In der medizinischen Diagnostik ist die Kernspin-Tomographie inzwischen eine sehr häufig angewendete und aufschlussreiche Methode, um mittels Protonen-NMR-Spektroskopie Abnormalitäten in unterschiedlichen Gewebetypen festzustellen. Dazu werden paramagnetische Kontrastmittel benötigt. Gd(III) – Ionen verfügen über 7 ungepaarte Elektronen und ausreichend lange Spin-Relaxations-Zeiten. Die Verbindungen werden zur Untersuchung von Abnormalitäten in Bereich der Blut-Hirn-Schranke verwendet (Abb. 5, Beispiel 1 Prohance). Der Neutralkomplex Prohance bietet zudem den Vorteil, dass er auf

Grund seiner geringen Osmolarität die Schmerzbelastung der Patienten bei der Injektion des Mittels verringert.

Beispiel 2, (Abb. 5) zeigt die Verbindung Ceretec, einen  $^{99}\text{Tc}$ -Komplex, welcher auf Grund der Eigenschaft des Zentralions, ein starker  $\gamma$ -Strahler zu sein, in der Schlaganfall-Diagnose eingesetzt wird.

Der Lutetium-Komplex (Beispiel 3, Abb. 5) verfügt über ein starkes Absorptionsvermögen bei 732 nm. Durch die Absorption von Licht ist er in der Lage, mit Sauerstoff zu reagieren und cytostatischen Singulett-Sauerstoff zu erzeugen. Neben der Verwendung als Cancerostatikum wird diese Verbindung auch auf ihre Verwendbarkeit zur Behandlung von Arteriosklerose getestet.

Die große Gruppe der Platinkomplexe wird vorwiegend in der Tumorthherapie eingesetzt (Beispiel 4, Oxaliplatin, Abb. 5). Die Wirksamkeit dieser Komplexe wird mit den Platin-DNA-Addukten in Verbindung gebracht, die das apoptotische Absterben der Zellen auslösen. Aber auch in anderen Bereichen finden Metallkomplexe vielfache Verwendung, so z.B. in der homogenen Katalyse (Bayon et al. 1999; El Ali and Alper 2000; Izubiri et al. 2001) und für photonische und optoelektronische Bauteile (Granda-Valdes et al. 2000; Kalyanasundaram and Gratzel 1998).

## 1.2 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit werden Metallkomplexe als funktionelle Einheiten in eine Zielstruktur integriert, um die Eigenschaften des Gesamtmoleküls gerichtet zu beeinflussen und neue unkonventionelle Applikationen zu erschließen.

Zwei Anwendungen stehen hierbei im Mittelpunkt:

- A) Verbindungen, deren Molekülstruktur das Auftreten von Mesophasen erwarten lässt,
- B) Verbindungen mit starker cytotoxischer Wirkung und „drug targeting“ Eigenschaften.

In beiden Fällen hat der Einbau von „Komplex-Fragmenten“ für die Syntheseplanung erhebliche Konsequenzen. So ist die Einbringung des Metallions bzw. die Bildung des Chelatkomplexes immer der letzte Syntheseschritt, da eine weitere gezielte Modifikation des Gesamtmoleküls nicht oder nur schwer möglich ist. Die „organischen“ Anteile der Struktur müssen, je nach Zielsetzung, im Wesentlichen folgende Anforderungen erfüllen:

- es sollten Donoratome vorhanden sein, die eine gezielte Komplexierung möglich machen, so dass im Molekül keine weiteren Donoratome gleicher Stärke vorhanden sein dürfen,

- beim Design der Liganden ist die zu erwartende thermische und chemische Stabilität sowie die Geometrie des Chelatkomplexes in Rechnung zu stellen.

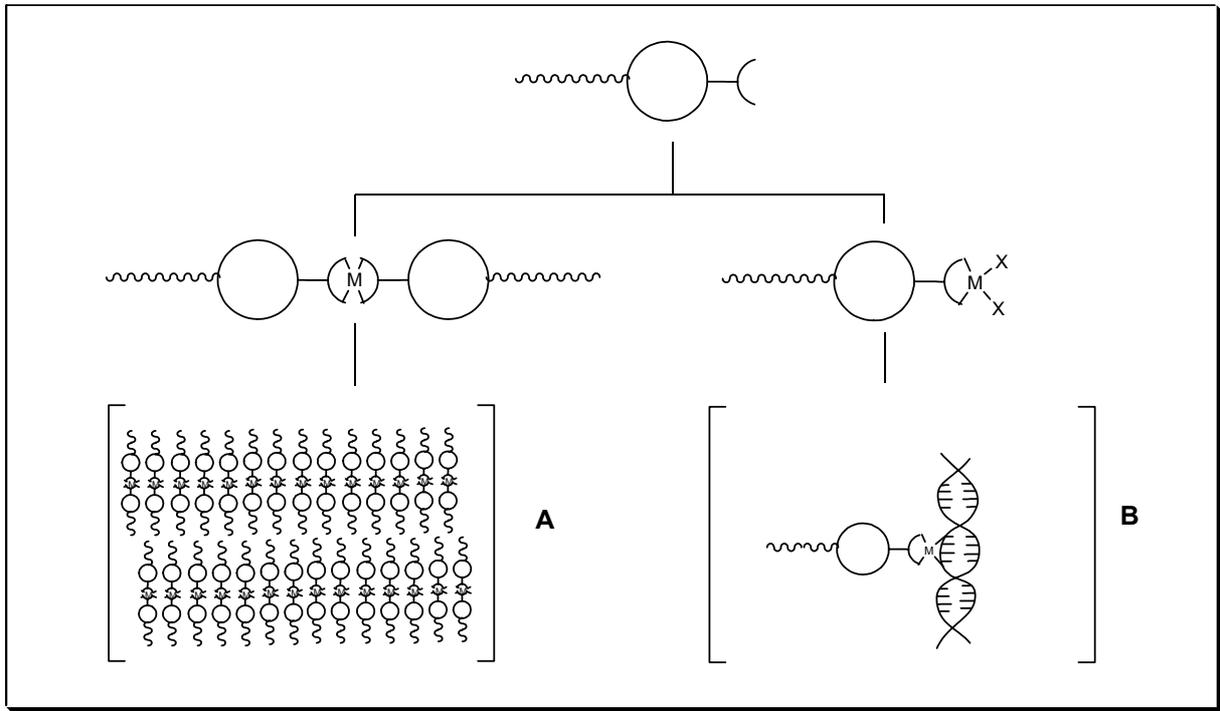


Abb. 6 < Funktionalität durch Einbringen von Metallkomplexen, **A**: Zusammenfügen der Liganden zu einem Molekül mit großem Länge-Breite-Verhältnis und starrer Struktur, um die Ausbildung mesogener Phasen zu erreichen; **B**: Anfügen eines Chelatkomplexes der auf Grund seiner Struktur zur Interkalation mit der DNA befähigt ist. >

## 2. Einsatz von Metallkomplexen als funktionelle Einheiten – eigene Beiträge

### 2.1 Einsatz von Metallkomplexen zur Darstellung von Verbindungen mit flüssigkristallinen Eigenschaften

#### 2.1.1 Übersicht

Die faszinierende Eigenschaft mancher Moleküle, geordnete Überstrukturen auszubilden, in denen die Einzelmoleküle eine hohe Beweglichkeit besitzen, jedoch wie im kristallinen Zustand eine Fernordnung und damit anisotrope physikalische Eigenschaften aufweisen, nennt man kristallin-flüssige Phasen. Im weitesten Sinne kann dieses Phänomen auch als eine Form der molekularen Selbstorganisation betrachtet werden.

Im Vergleich mit der über hundert Jahre alten Geschichte der flüssigen Kristalle ist das Gebiet der „metallhaltigen“ Flüssigkristalle verhältnismäßig jung. Die ersten Publikationen, die diesem Bereich zugeordnet werden können, erschienen Ende der 70er Jahre. Im Jahr 1989 wurden erstmals mehr als 100 Artikel zu diesem Thema veröffentlicht, inzwischen sind Metallomesogene in allen Teilgebieten der Flüssigkristalle, sowohl den polymeren als auch den niedermolekularen, zu finden (Serrano 1996).

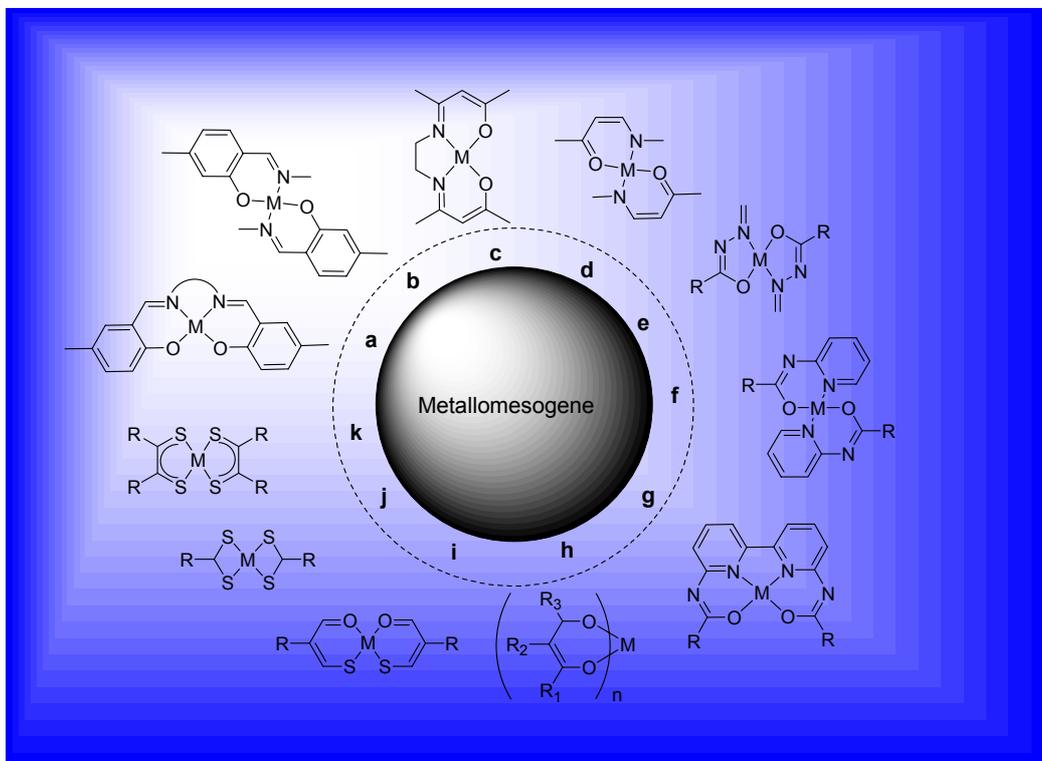


Abb. 7 < Beispiele für Grundstrukturen von kristallin-flüssigen Metallkomplexen mit vier- bzw. zweizähligen Liganden >

Zwei Gründe sind für die immer noch anhaltende, intensive Bearbeitung dieses Gebietes ausschlaggebend:

1. Die Einbeziehung von Komplexen eröffnet neue Möglichkeiten zur Erlangung geeigneter molekularer Architekturen und zur Untersuchung von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen.
2. Durch Einbringung eines Metallions werden neue optische, elektronische und magnetische Eigenschaften verfügbar gemacht, die in Kombination mit den geordneten Strukturen der Flüssigkristalle gänzlich neue Anwendungsmöglichkeiten erscheinen lassen.

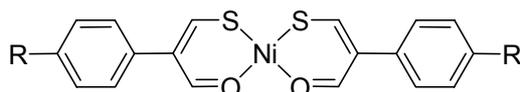
Neben der Suche nach neuen, geeigneten Strukturen (Abb. 7) steht gegenwärtig die Einbeziehung neuer Metalle, insbesondere aus dem Bereich der Seltenen Erden, im Mittelpunkt der Forschung (Binnemans and Goerler-Walrand 2002). Europium(III), Terbium(III), Thulium(III) werden in geeignete, bekannte Strukturen eingebaut, bieten aber auf Grund ihrer einzigartigen physikalischen Eigenschaften neue Anwendungsperspektiven. So zeigen die Verbindungen Lumineszenz, hohe magnetische Momente und niedrige Viskositäten. Neben magnetisch schaltbaren Displays sind vor allem Speicherchips auf dieser Grundlage denkbar (Tantrawong and Styring 1997). Es muss festgehalten werden, dass zum jetzigen Zeitpunkt noch keine ausgereiften technischen Anwendungen existieren. Auch wenn es frühe Versuche gab, mit Hilfe von Metallmesogenen Farbdisplays herzustellen (Matsumoto 1979), so kann man heute prognostizieren, dass die Anwendungsgebiete dieser Stoffklasse sich auf keinem Fall mit denen der klassischen Flüssigkristalle decken werden. Allein schon die höheren Werte der Viskosität und Leitfähigkeit verhindern den Einsatz in der jetzigen Displaytechnik. Stellt man jedoch in Rechnung, dass es bei den „klassischen“ Flüssigkristallen mehr als 70 Jahre gedauert hat, bis für die neuen Eigenschaften dieser Verbindungen technischen Applikationen gefunden wurden, so kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit sagen, dass die faszinierende Möglichkeit, Metallatome in geordneten Schichten oder Säulen anzuordnen, welche durch magnetische oder elektrische Schaltvorgänge gezielt verändert werden können, bald zu ebenso faszinierenden technischen oder medizinischen Anwendungen führen wird.

Die Suche nach neuen Strukturen und die Einbeziehung neuer Metallzentren sowie Struktur-Eigenschafts-Untersuchungen standen auch im Zentrum der eigenen Beiträge zu diesem Themengebiet. Erstmals wurden die Strukturen (a) und (i) (Abb.7) für die Darstellung neuer flüssigkristalliner Metallkomplexe genutzt und untersucht (Anlage 1-8). Darüber hinaus gelang es, binukleare Komplexe aus Verbindungen des Typs (b) herzustellen.

Die Struktur der Liganden bestimmt letztendlich die geometrische Form des Metallchelates, und diese muss wiederum den Anforderungen genügen, die die Herausbildung kristallin-flüssiger Phasen ermöglichen. Die Zielstrukturen sind stäbchenförmige Moleküle, die im letzten Schritt der Synthese durch den ordnenden Einfluss des Metallzentrums gebildet werden.

### 2.1.2 Bis(2-aryl-3-mercapto-propenato)nickel(II)-Komplexe

(Anlage 1)



Die Molekülstruktur der Bis(2-aryl-3-mercapto-propenato)nickel(II)-Komplexe lässt, auf Grund ihres günstigen Länge-Breiteverhältnisses flüssigkristalline Eigenschaften für diese Substanz erwarten (Paschke et al. 1994). Nickel(II)-Komplexe sind unter Umständen in der Lage, temperaturabhängig von der quadratisch-planaren (diamagnetisch) in die tetraedrische (paramagnetisch) Koordination zu wechseln (Griesar et al. 1994). Da dies von einer Farbänderung sowie der Änderung der magnetischen Eigenschaften begleitet wird, ergeben sich interessante Applikationsmöglichkeiten. Leider ließen sich diese Effekte an den von uns gewonnenen Komplexen nicht nachweisen.

Die Darstellung erfolgte ausgehend von alkyl-oder alkyloxysubstituierten Phenyl-essigsäure-ethylester **8** über fünf Stufen, wobei es sich als notwendig erwies, wegen der Instabilität des Phenyl-monothio-malonaldehydes **12** auf eine Isolierung dieser Verbindung zu verzichten und sie auf direktem Wege zu komplexieren (Abb.8/Anlage 1, S.1105).

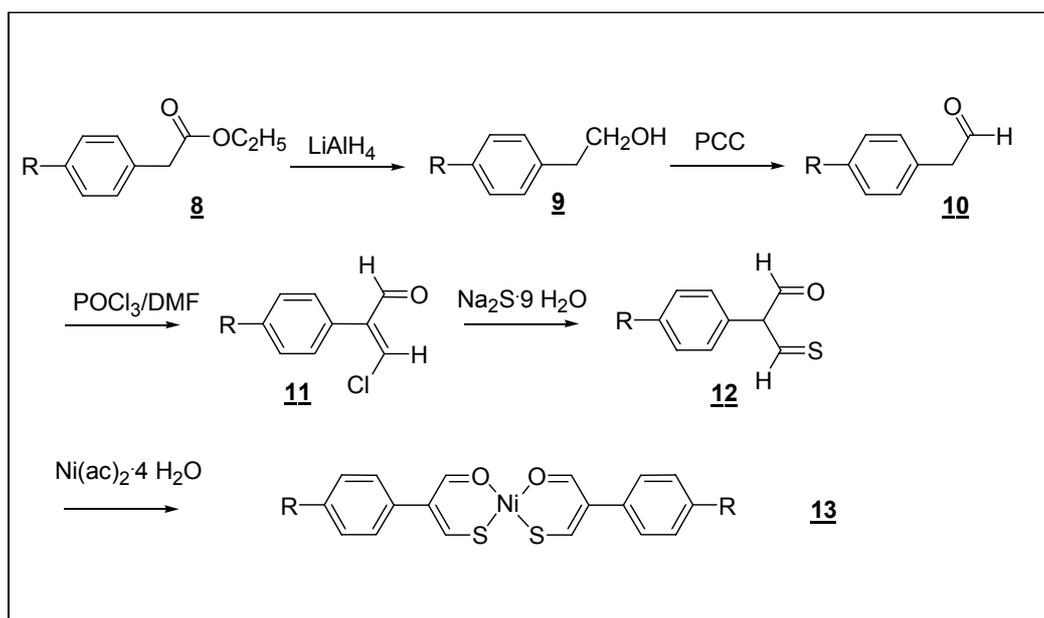


Abb. 8 < Reaktionsschema für die Darstellung der Bis(2-aryl-3-mercapto-propenato)nickel(II)-Komplexe **13** >

Dieser letzte Reaktionsschritt führt zur Ausbildung eines quadratisch-planaren Chelatkomplexes mit cis-Anordnung der Donoratome und damit insgesamt zu einer stäbchenförmigen Molekülarchitektur. Die erhaltenen Verbindungen sind von schwarzvioletter bis brauner Farbe und bilden nematische Phasen aus. Die Schmelzen besitzen eine tiefrote Farbe (Abb. 9).

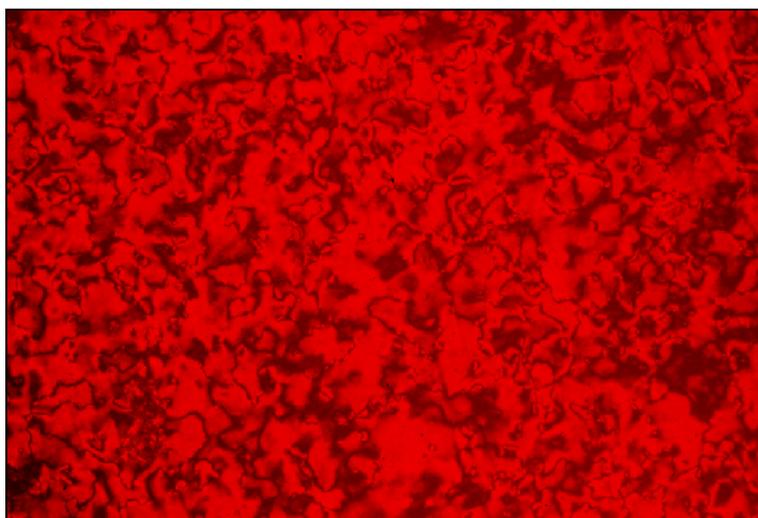


Abb.9 < Typische Textur nematischer Bis(2-aryl-3-mercapto-propenato)nickel(II)-Komplexe >

Ein Vergleich mit einem strukturell ähnlichen quadratisch-planaren Nickel(II)-Chelatkomplex zeigt den günstigen Einfluß des von uns gewählten Strukturelementes auf die Schmelztemperatur bei etwas geringerer Mesophasenstabilität (Abb.10/Anlage 1, S.1107).

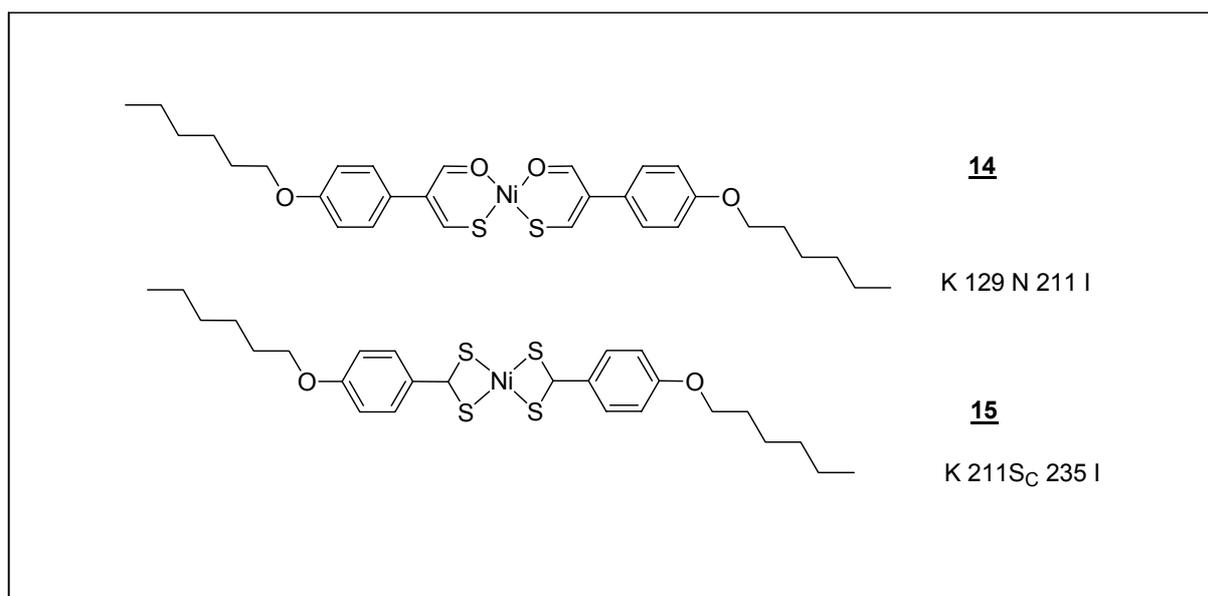
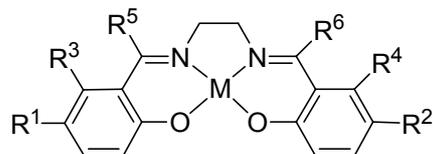


Abb. 10 < Vergleich der mesogenen Eigenschaften des Bis[2-(4-hexyloxy-phenyl)-3-mercapto-propenato]nickel(II)-Komplexes **14** mit dem Bis(4-hexyloxy-dithiobenzoato)nickel(II)-Komplex **15** (Ohta et al. 1990) >

### 2.1.3 Kupfer(II)-, Nickel(II)- und Kobalt(II)-Komplexe substituierter *N,N'*-Bis(salicyliden)ethyldiamine

(Anlage 2 – 6)



#### 2.1.3.1 Symmetrisch substituierte Komplexe

Die Auswahl dieses Strukturelementes erfolgte mit dem Ziel, im Zentrum des Moleküls ein möglichst starres Fragment anzuordnen und durch geeignete Substitution flüssig-kristalline Eigenschaften zu erzielen. Durch Umsetzung von 5-alkyl-, bzw. 5-alkyloxysubstituierten Salicylaldehyd **17** mit Ethylendiamin kann auf einfache Weise ein 4-zähliger Ligand **18** hergestellt werden, der unter geeigneten Bedingungen, unter Ausnutzung der orientierenden Wirkung des Metallions, zum Übergangsmetallchelatkomplex **19** mit stäbchenförmiger Architektur reagiert. Auf diese Weise wurden Kupfer(II)-, Nickel(II)- (Paschke et al. 1988; Paschke et al. 1990)/Anlage 2,3/ und Kobalt(II)-Komplexe (Paschke et al. 1995)/Anlage 4/ synthetisiert (Abb.11).

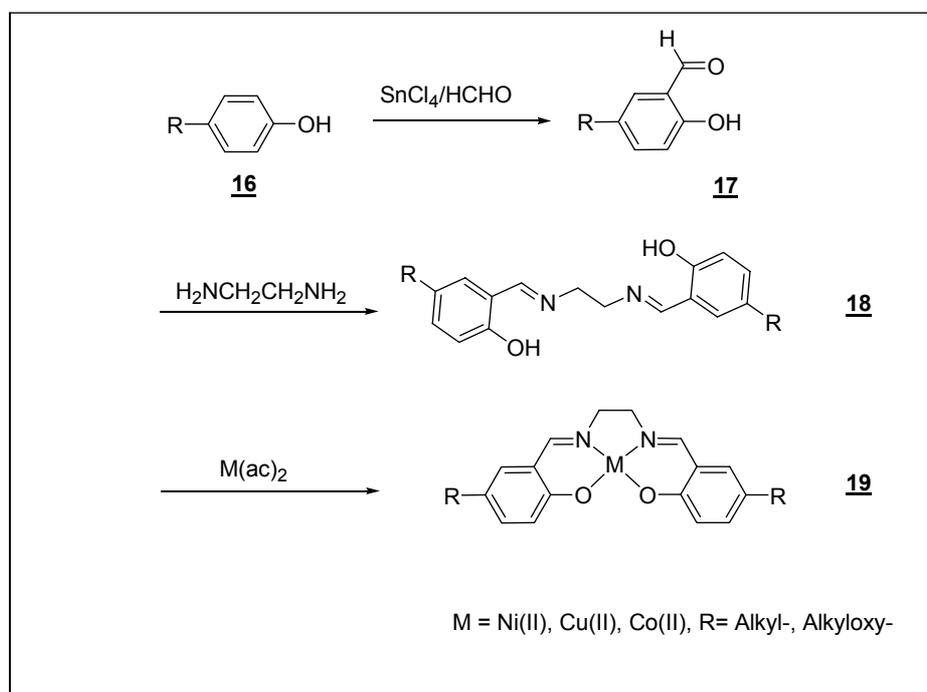


Abb. 11 < Syntheseweg für symmetrische Nickel(II)-, Kupfer(II)- und Kobalt(II)-Komplexe **19** des *N,N'*-Bis(5-alkyl, bzw. alkyloxy-salicyliden)ethyldiamins **18** >

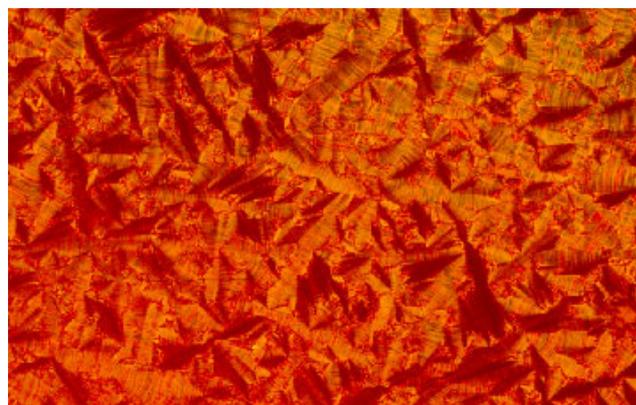
## Struktur und Eigenschaften

Während die Liganden keine mesogenen Eigenschaften aufweisen, besitzen sowohl die Ni(II)-, als auch die Cu(II)- sowie die Co(II)-Chelate kristallin-flüssige Eigenschaften. Die Bestimmung der Phasen erfolgte mittels polarisationsmikroskopischer und Mischbarkeitsuntersuchungen, aber auch durch röntgendiffraktometrische Messungen. Soweit möglich, wurden von ausgewählten Vertretern Röntgenkristallstrukturen ermittelt/Anlage 3, S.111; Anlage 5, S. 1952; Anlage 6, S. 1128/, um zusätzlich Informationen für die Struktur-Eigenschaftskorrelation zu erhalten.

Tabelle 1 zeigt anhand eines typischen Beispiels den Einfluß des Zentralatoms auf die Phasenübergangstemperaturen, in Abb. 12 sind typische Texturen abgebildet.

Tabelle 1. Einfluss des Zentralatoms auf das Phasenverhalten.

M	K	S <sub>E</sub>	S <sub>A</sub>	I
Ni	61	186	300	.
Cu	248	-	273	. dec.
Co	173	-	277	.



S<sub>E</sub>



S<sub>A</sub>

Abb. 12 < Typische Texturen der N,N'-Bis(5-subst. salicylidene)ethylenediamin-chelate, die flüssigkristallinen Phasen wurden mittels röntgendiffraktometrischer und DSC-Untersuchungen sowie mikroskopischer Textur- und Mischbarkeitsuntersuchungen bestimmt. >

Es ist auffallend, dass unabhängig vom Zentralatom hauptsächlich smektische A Phasen, niemals aber nematische Phasen auftreten. Dies weist auf starke axiale Wechselwirkungen hin, die einen ordnenden Einfluss ausüben.

Wenn man davon ausgeht, dass die drei Moleküle baugleich sind, müssen die Unterschiede im Phasenverhalten auf elektronische Einflüsse des Metallions und damit auf veränderte intermolekulare Wechselwirkungen zurückzuführen sein. Nickel- und Kobaltkomplexe verhalten sich ähnlich. Sie zeigen breite  $S_A$ -Phasen und abfallende Klär- bzw.

Schmelztemperaturen mit ansteigender Kettenlänge. Kupferkomplexe hingegen, die dazu neigen, noch stärkere axiale Wechselwirkungen mit Sauerstoffatomen von Nachbarmolekülen auszubilden (Hoshino et al. 1990; Hoshino et al. 1998), haben unabhängig vom Substituentenmuster höhere Schmelzpunkte und eine geringere Mesophasenstabilität. Sehr charakteristisch ist auch der drastische Abfall der thermischen Stabilität beim Übergang in die smektische A-Phase, in der die Moleküle in parallelen Schichten angeordnet werden und die Stabilisierung der Kupferchelate durch axiale Wechselwirkungen verhindert wird. Die unterschiedliche Stärke dieser axialen Wechselwirkungen ist auch der Grund für das Auftreten von  $S_E$ -Phasen bei den Nickel(II)chelaten. Die Nickelkomplexe liegen in der smektischen E-Phase dimer vor, in der  $S_A$ -Phase hingegen monomer (Abb.13) (Ohta et al. 1992).

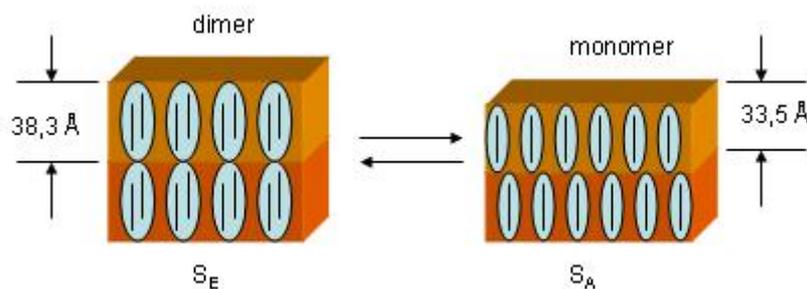
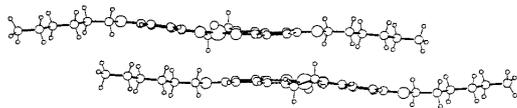


Abb. 13 < Phasenumwandlung der Nickelchelate nach Ohta et al. >

Kupfer(II)-Chelate haben diese Möglichkeit nicht. Im kristallinen Zustand liegen sie zwar ebenfalls paarweise vor ( $\text{Cu}\dots\text{O}(\text{alkyloxy}) = 3.53 \text{ \AA}$ ), sind aber mit weiteren Molekülen zu pseudopolymere Ketten verbunden (Abb.14) (Paschke et al. 2002).

*N,N'*-Bis(5-hexyloxy-salicyliden)ethylendiamin-nickel(II)-Komplex



*N,N'*-Bis(5-hexyloxy-salicyliden)ethylendiamin-kupfer(II)-Komplex

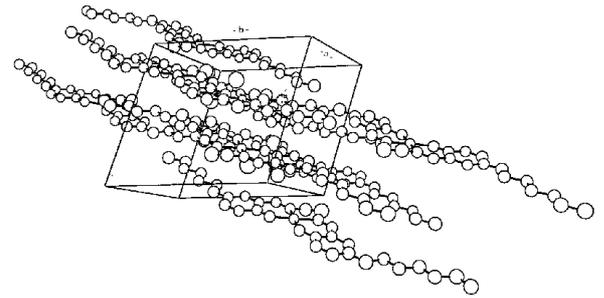
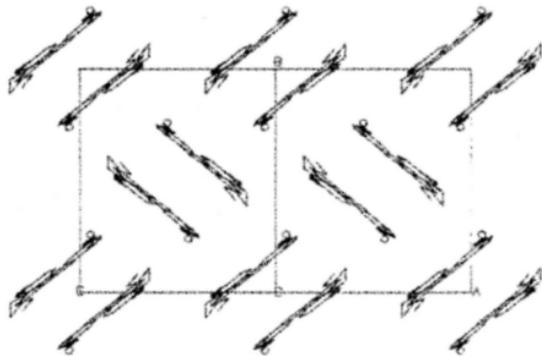
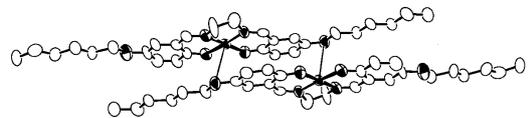
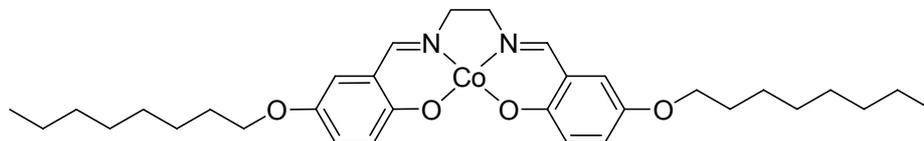


Abb. 14 < Röntgenkristallstrukturen des *N,N'*-Bis(5-hexyloxy-salicyliden)ethylendiamin-nickel(II)-Komplexes (Paschke et al. 1990) und des *N,N'*-Bis(5-hexyloxy-salicyliden)ethylendiamin-kupfer(II)-Komplexes (Paschke et al. 2002) >

Die Kobaltkomplexe verfügen, verglichen mit den baugleichen Nickel- bzw. Kupferchelaten, über eine weitere interessante Eigenschaft. In Abhängigkeit von der gewählten Syntheseroute bilden sich Modifikationen, die aktiv bzw. inaktiv gegen Sauerstoff sind. Die aktive Modifikation ist in der Lage, Sauerstoff in das Kristallgitter einzubauen (Paschke et al. 1995). Für die mesogenen Eigenschaften hat dies keine wesentliche Bedeutung (Tabelle. 2).

Tabelle 2. Phasenübergangstemperaturen für die aktive bzw. inaktive Modifikation der *N,N'*-Bis[(5-octyloxy-salicyliden)ethylendiamin-kobalt(II)-Komplexe in °C.



	K <sub>1</sub>	K <sub>2</sub>	K <sub>3</sub>	S <sub>A</sub>	I
inaktiv	-	137	173	278	.
aktiv	68	125	173	277	.

Durch zeitabhängige röntgendiffraktometrische Messungen konnte gezeigt werden, dass eine Umwandlung der inaktiven Modifikation in die aktive Modifikation durch mehrstündiges Erhitzen auf 150°C möglich ist.

Temperaturabhängige Messungen der magnetischen Suszeptibilität ergeben für die aktive Modifikation in der kristallinen Phase  $K_3$  einen Anstieg von 0,1  $\mu_B$  verglichen mit der  $K_2$  und  $S_A$ -Phase. Für die inaktive Verbindung wurde diese Verschiebung nicht beobachtet (Abb. 15). Um eine quadratisch pyramidale Anordnung zu erreichen, liegen diese Moleküle ebenfalls paarweise im Kristallgitter vor. Das Gitter der aktiven Modifikation ist jedoch offener (Sauerstoff), und obwohl die strukturellen Änderungen im Detail nicht bekannt sind, wird angenommen, dass in der  $K_3$ -Phase Änderungen in der Co(II) –Koordination stattfinden, die im stärker gepackten Gitter der inaktiven Modifikation nicht möglich sind.

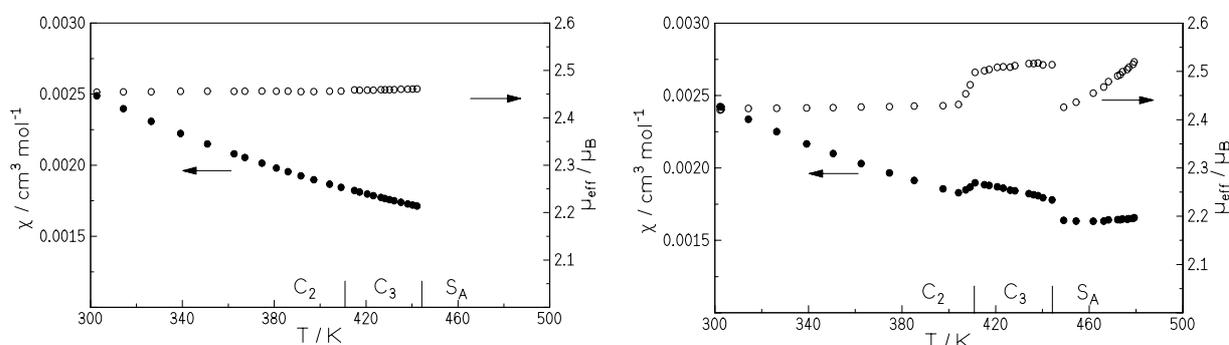
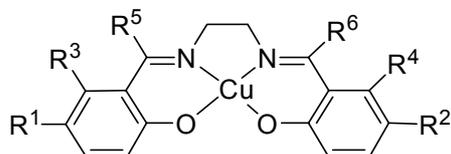


Abb. 15 < Magnetische Suszeptibilität und magnetische Momente der inaktiven (links) und aktiven (rechts) Modifikation der  $N,N'$ -Bis(5-octyloxy-salicyliden)ethylendiamin-kobalt(II)-Komplexe (Paschke et al. 1995) >

### 2.1.3.2 Unsymmetrisch und lateral substituierte Komplexe



Wie bereits ausgeführt, besteht nach wie vor ein großes Interesse an Verbindungen, die geeignet sind als Ligand für Übergangsmetallkomplexe zu fungieren und eine Komplexierung mit unterschiedlichen Zentralatomen zulassen. Eine Voraussetzung für Applikationen ist aber, dass die erzeugten Metallomesogene breite Mesophasen und niedrige Schmelzpunkte aufweisen. Das von uns genutzte Strukturelement  $N,N'$ -Bis(salicyliden)ethylendiamin verfügt über eine Reihe außerordentlich günstiger Voraussetzungen für die Bildung mesogener

Metallkomplexe. Hohe Mesophasenstabilität und Variabilität in der Auswahl der Metallionen wurden im vorhergehenden Abschnitt exemplarisch gezeigt. Es wurde aber auch deutlich, dass diese Struktur starke intermolekulare Wechselwirkungen zulässt, die sich wiederum ungünstig auf Schmelztemperaturen und Mesophasenbreite auswirken. Die oft hohen Schmelz- und Klärpunkte sowie die bei diesen Temperaturen nachlassende Stabilität der Verbindungen stellen für mögliche Anwendungen und für die Eigenschaftsuntersuchungen ein erhebliches Problem dar. Da dies das Gebiet der Metallomesogene insgesamt betrifft, werden vielfältige Anstrengungen unternommen (Berdague et al. 1995; Campillos et al. 1993; Mori et al. 2002; Perez et al. 1995), um durch Veränderung des Substituentenmusters, z.B. durch Einführen lateraler Substituenten, eine Absenkung der Schmelztemperaturen zu erreichen.

Die Anbindung unterschiedlicher terminaler Substituenten wird bei den „klassischen“ Flüssigkristallen seit langem als Möglichkeit genutzt, die Mesophasengebiete in Bereiche zu verschieben, die für applikative Zwecke interessant sind (Abb.16).

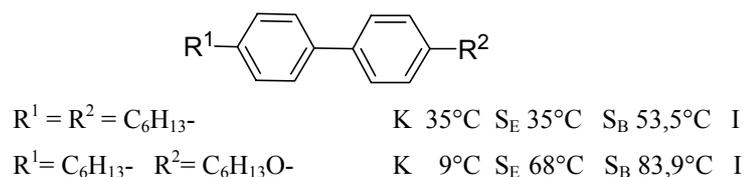


Abb. 16 < Absenkung der Schmelztemperatur und Erhöhung der Klärtemperatur als Resultat unsymmetrischer Substitution am Beispiel von Biphenylderivaten (Demus et al. 1984) >

Einzählige Liganden, die die Darstellung nicht-zentrosymmetrischer Komplexe gestatten, lassen ebenfalls den Schluss zu, dass durch unsymmetrische Substitution Einfluss auf das Phasenverhalten genommen werden kann (Abb.17).

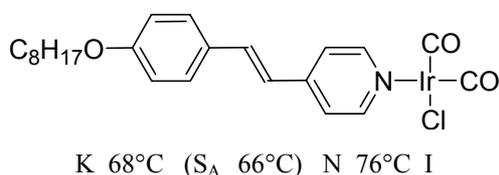


Abb. 17 < Nicht-zentrosymmetrische Bis(stilbazol)Iridium(I)-Komplexe bei der die [IrCl(CO)<sub>2</sub>]-Einheit eine terminale Position hat (Adams et al. 1994)>

Laterale Substitution mit Fluor am Phenytring destabilisiert bzw. unterdrückt die Ausbildung flüssigkristalliner Phasen (Adams et al. 1994).

Im Falle unserer Zielstrukturen ist eine unsymmetrische Substitution schwerer zu erreichen, da die Komplexbildung immer den letzten Schritt des Syntheseweges darstellt (Paschke et al.

2002). Unsymmetrische Komplexe waren erst zugänglich (Abb.18), nachdem die entsprechend modifizierten Salicylaldehyde **20** in den dimeren Komplex **21** überführt und dieser wiederum mit einem weiteren substituierten Salicylaldehyd **22** umgesetzt wurde. Der dimere Komplex **2** wird dabei durch Zugabe von Triethylamin gespalten, indem übergangsweise Triethylamin als Ligand angelagert wird. Da der Komplex, der durch Zugabe des Salicylaldehydmoleküls **22** entstehen kann, stabiler ist, erfolgt die Bildung des unsymmetrischen Chelatkomplexes **23**. Leider ließ sich dieses Verfahren nur auf Cu(II)-Komplexe anwenden, die Herstellung analoger Nickelkomplexe schlug fehl.

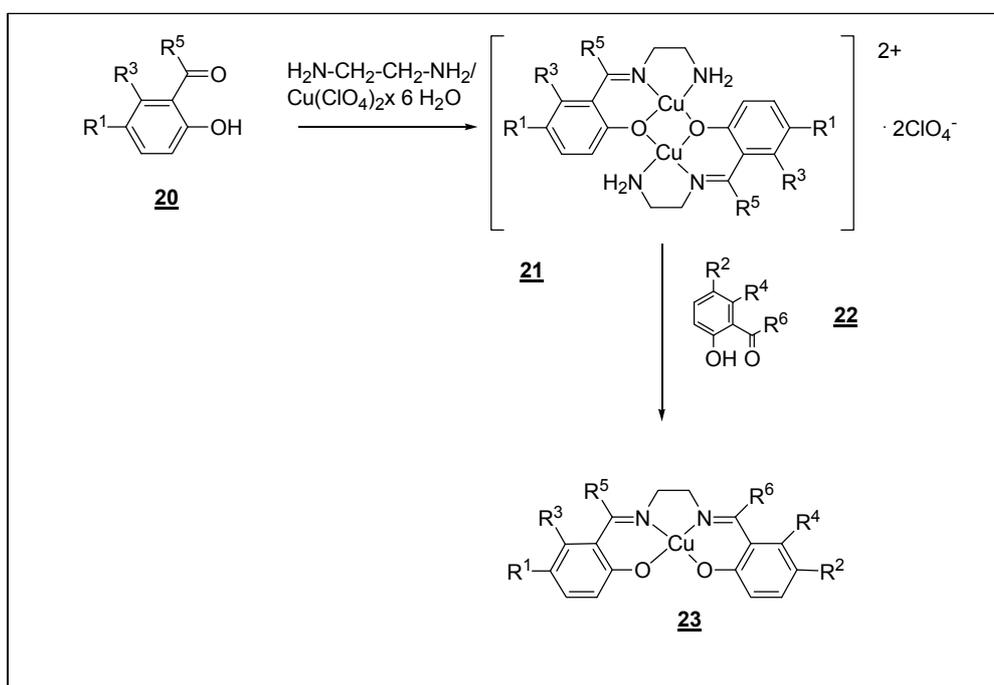


Abb. 18 < Synthesevariante für unsymmetrische  $N,N'$ -Bis(5-subst. salicyliden)ethylenediamin-chelate >

Auf diese Weise konnte eine ganze Reihe unterschiedlich substituierter Cu(II)-Chelatkomplexe synthetisiert werden /Anlage 5, S. 1951 ff./. Die These, dass unsymmetrische Substitution auch im Falle der Metallomesogene ein geeignetes Mittel darstellt, um das Mesophasenverhalten günstig zu beeinflussen, wurde bestätigt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass laterale Substitution in hohem Maße die Mesophasen destabilisiert (Blake et al. 1995; Paschke et al. 2002).

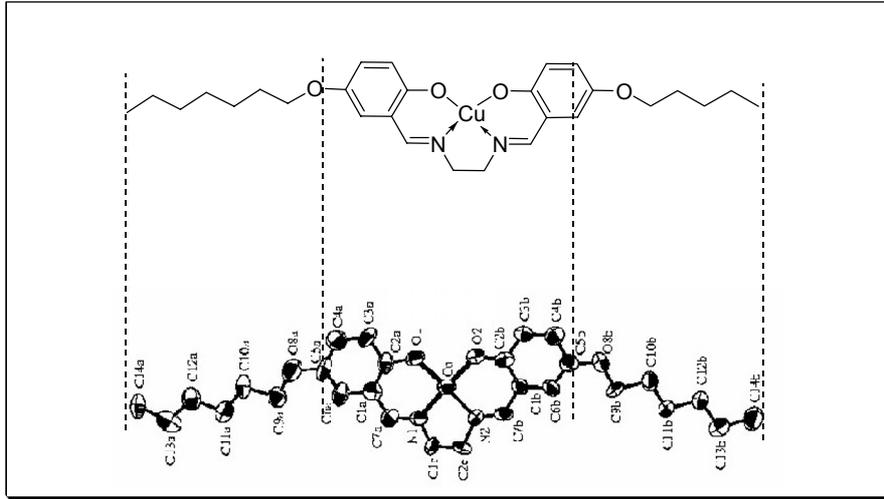
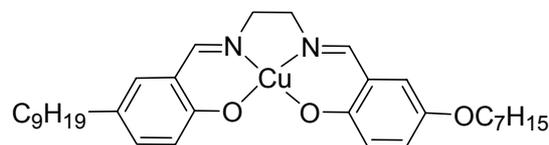


Abb. 19 < Unsymmetrischer Cu(II)komplex mit  $C_7H_{15}O$ - und  $C_5H_{11}O$ -Substituenten (oben) im Vergleich mit dem entsprechenden  $N,N'$ -Bis(5-hexyloxy- salicyliden)ethylen-diamin-Cu(II)-komplex [Röntgenstruktur] (Paschke et al. 2002) mit gleicher Moleküllänge >

Die Tatsache, dass das starre Molekülfragment (Abb.19) nicht mehr exakt die Mittelposition einnimmt, führt zu einer Mesophasenverbreiterung (Absenkung des Schmelzpunktes um  $10^\circ\text{C}$ , Anstieg der Klärtemperatur um  $3^\circ\text{C}$ ) und dem Auftreten einer monotropen smektischen Phase ( $S_E$  bei  $165^\circ\text{C}$ ). Noch deutlicher werden die Ergebnisse, wenn man Alkyloxy- und Alkylketten kombiniert (Abb.20).



K  $80,8^\circ\text{C}$   $S_E$   $226,1^\circ\text{C}$   $S_A$   $273,1^\circ\text{C}$  I

Abb. 20 < Drastische Absenkung der Schmelztemperatur und Auftreten einer zusätzlichen smektischer Phase durch unsymmetrische Substitution >

Führt man zusätzlich zur unsymmetrischen Substitution laterale Methylgruppen ( $R^3, R^4, R^5, R^6$ ) ein, so erfolgt, insbesondere bei der Substitution am Ring ( $R^4$ ), eine Absenkung der Schmelztemperatur und ein dramatischer Rückgang der Mesophasenstabilität (Auftreten monotroper Phasen). Das Einbringen lateraler Substituenten in symmetrische Komplexe hat neben einem Verlust der kristallin-flüssigen Eigenschaften einen Anstieg der Schmelztemperatur zur Folge. Selbst der Ersatz eines Wasserstoffatoms am Ring durch Fluor führt zum Verlust der mesogenen Eigenschaften (Blake et al. 1995) (Abb.21).

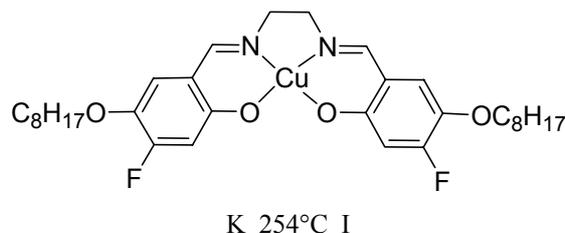
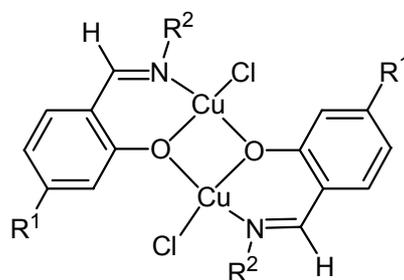


Abb. 21 < Verlust der mesogenen Eigenschaften durch Einbringen von Fluorsubstituenten in die 4-Position. Die entsprechenden in der 4-Position unsubstituierten Verbindungen zeigen eine smektische A Phase [K 248°C SA 273°C I] (Paschke et al. 1990) >

### 2.1.4 Binukleare Kupferkomplexe aus Bis[(N-alkyl/aryl)-4-alkoxyphenyl-salicylaldiminato]kupfer(II)-Komplexen

(Anlage 7, 8)



Binukleare Komplexe mit flüssigkristallinen Eigenschaften eröffnen die Möglichkeit, durch Kontrolle des Abstandes und der Ausrichtung der Metallzentren neue Materialien mit einzigartigen magnetischen und elektronischen Eigenschaften herzustellen. In Komplexen mit Cu-O-Cu Brücken sind beispielsweise außerordentlich starke Wechselwirkungen zwischen den ungepaarten Elektronen der Kupferzentren festgestellt worden, die zu antiferromagnetischen Eigenschaften führen. Hinzu kommt, dass die Anordnung dieser Moleküle in Schichten oder Columnen stärkere intermolekulare Wechselwirkungen erwarten lässt.

Die Zahl der verfügbaren binuklearen Metallomesogene ist immer noch sehr begrenzt und beschränkt sich im Wesentlichen auf Kupfer(II)carboxylate (Giroud-Godquin and Maitlis 1991), Dithiocarboxylate (Ohta et al. 1988), Ortho- und Cyclo-Paladium-Verbindungen (Lydon and Rourke 1997; Neumann et al. 1998), Bis-Kupfer(II)- $\beta$ -diketonate (Serrette et al. 1994) sowie  $\beta$ -Enaminoketonate (Lai et al. 1997; Lai and Lin 1997; Serrette et al. 1994) und Kupfer(I)-isocyanid-Komplexe (Espinet et al. 2002).

Bis[(N-alkyl/-aryl)-4-alkoxyphenyl-salicylaldiminato]kupfer(II)-Komplexe gehören zu den am häufigsten hergestellten Metallomesogenen (Aiello et al. 1999; Barbera et al. 2001; Diaz et al. 1998; Khandar and Rezvani 1998; Rao et al. 2002; Serrano 1996), wurden aber bisher nicht zur Darstellung von binuklearen Komplexen verwendet.

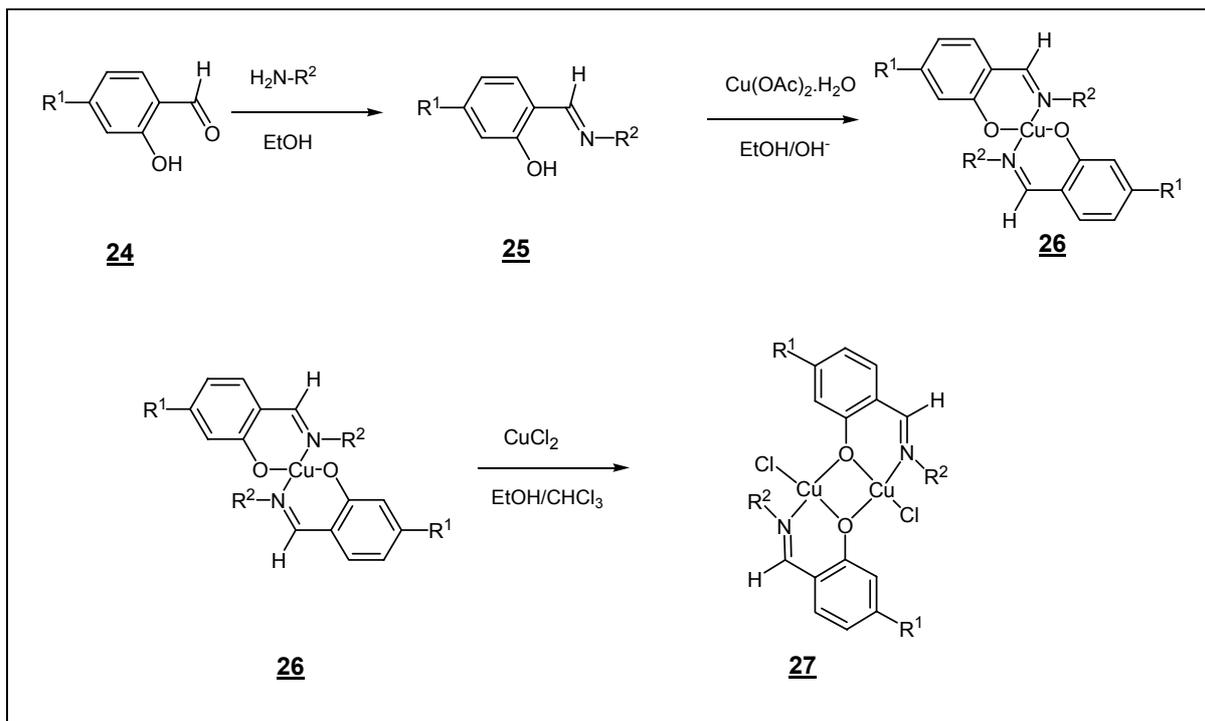


Abb. 22 < Synthesewege zur Darstellung der Bis [(N-alkyl/aryl)-4-alkoxyphenyl-salicylaldiminato]Cu(II)-komplexe **26** als Ausgangsmaterialien und Umsetzung zu binuklearen Kupfer(II)komplexen **27** >

Neben der Synthese einer Reihe weiterer, noch unbekannter Vertreter dieser Substanzklasse, gelang die Umwandlung dieser Verbindungen in kristallin-flüssige binukleare Komplexe (Abb. 22) durch Umsetzung mit  $\text{CuCl}_2$  in einem Lösungsmittel, das sowohl geeignet ist, mit Cu(II) zu koordinieren, als auch  $\text{CuCl}_2$  zu solvatisieren. Obwohl sofort zu Reaktionsbeginn eine Farbänderung der Lösung eintritt, dauert es mehrere Tage, bis der gebildete Komplex **27** auskristallisiert (Liebsch et al. 2002). Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt scheint offensichtlich die Anlagerung des Chloro-Liganden zu sein. Ein Vorschlag für den Mechanismus dieser Reaktion ist in Abb. 23 gezeigt (Paschke et al. 2003a).

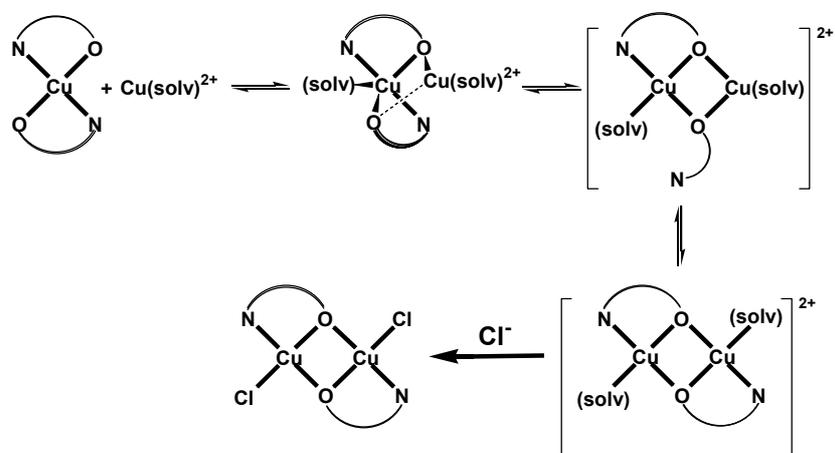


Abb. 23 < Vorschlag für den Mechanismus der Umwandlung mononuklearer in binukleare Kupferkomplexe >

Eine große Zahl unterschiedlich substituierter binuklearer Chloro- (Abb. 24) und Bromo-Komplexe konnte hergestellt und auf ihre flüssigkristallinen Eigenschaften hin untersucht werden /Anlage 8, S.14/. Es treten wiederum, bis auf eine Ausnahme, nur  $S_A$ -Phasen auf, die in ihrem äußeren Erscheinungsbild den in Abb. 12 gezeigten gleichen. Selbst wenn die Ausgangsverbindungen keine mesogenen Eigenschaften aufweisen, zeigen die binuklearen Komplexe flüssig-kristallines Verhalten.

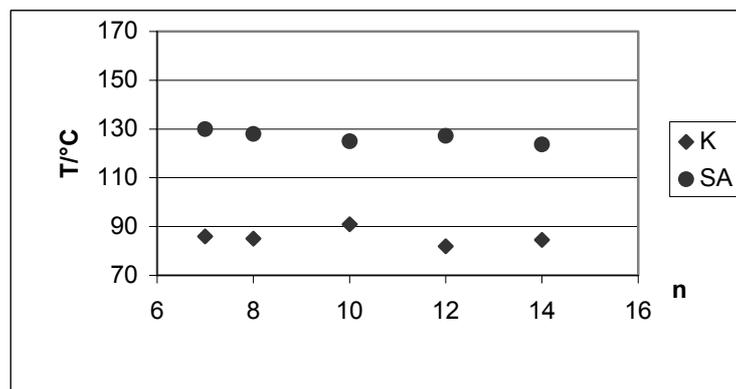
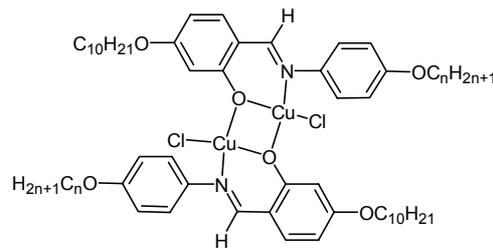


Abb. 24 < Beispiele für das Phasenverhalten binuklearer Metallomesogene >

Im Allgemeinen liegen jedoch Mesophasenstabilität und thermische Stabilität der binuklearen Komplexe unter denen der mononuklearen Verbindungen. Dies ist auf die deutlich veränderte Molekülarchitektur zurückzuführen. Das Länge-Breite-Verhältnis wurde vergrößert, die Chloro- bzw. Bromo-Liganden bewirken eine Verringerung der thermische Stabilität. Röntgenkristallstrukturuntersuchungen können Aufschluss darüber geben, ob die Molekülgeometrie den Modellvorstellungen entspricht. Es gelang, vom Bis(N-n-dodecylsalicylaldiminato)kupfer(II)-Komplex eine Röntgenkristallstruktur zu ermitteln (Abb. 25).

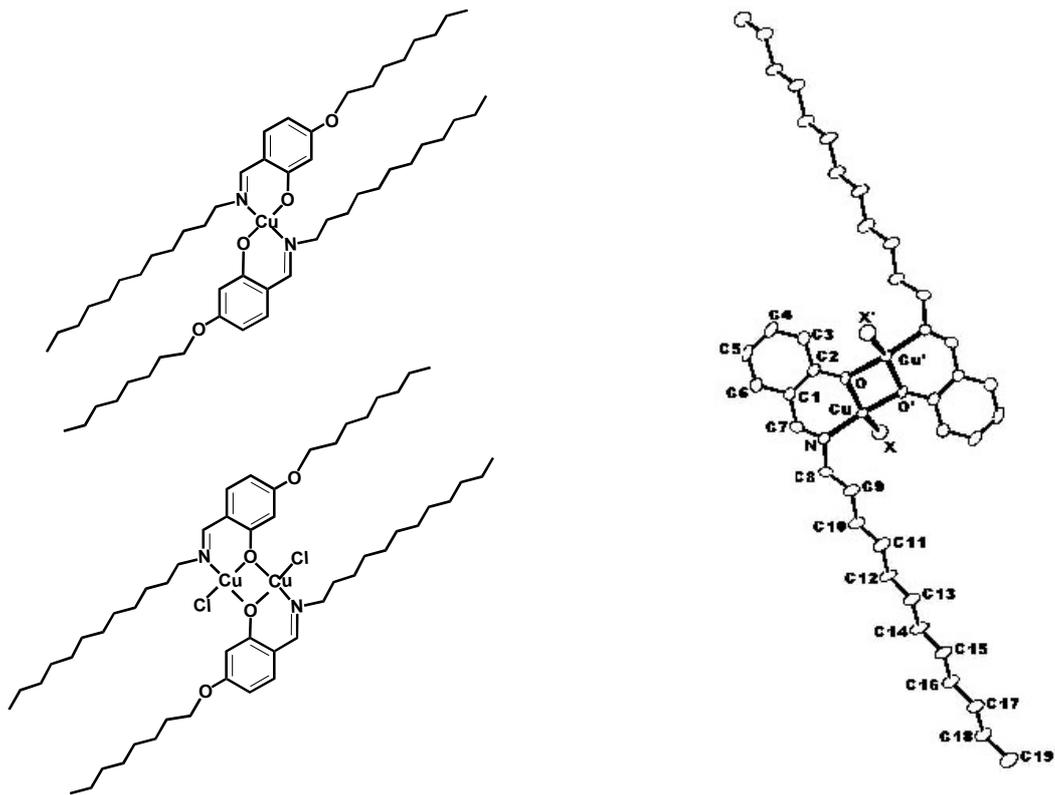


Abb. 25 < Schematische Darstellung des unterschiedlichen Länge-Breite-Verhältnisses mononuklearer (links oben) und binuklearer (links unten) Kupfer(II)-Komplexe und Gegenüberstellung mit der Röntgenkristallstruktur des Bis(N-n-dodecyl-salicylaldiminato)kupfer(II)-Komplexes >

Hieraus wird ersichtlich, dass durch die starre Geometrie des Molekülzentrums eine bänderförmige bzw. sanidische Molekülform entsteht, so dass die binuklearen Kupfer(II)-Komplexe trotz ihres großen Länge-Breite-Verhältnisses in Schichtstrukturen angeordnet werden.

## 2.2 Einsatz von Metallkomplexen zur Darstellung von Biomolekül-Konjugaten mit cytotoxischen und „drug-targeting“-Eigenschaften

### 2.2.1 Übersicht

#### „Drug-targeting“

Bei der Entwicklung neuer Medikamente konzentriert man sich gegenwärtig neben der Erforschung gänzlich neuer Wirkprinzipien auf das „drug targeting“. Dabei nutzt man spezifische Träger, um den Wirkstoff an den Wirkort, das entsprechende Organ oder Gewebe, zu dirigieren. Ziel dieser Arbeiten ist es, die Effektivität und Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erhöhen, Nebenwirkungen einzudämmen und Resistenzen zu überwinden. Der Vater dieser Idee war Paul Ehrlich (1898). Bekannt geworden ist dieses Konzept unter dem Begriff „magic bullet“ (Himmelweite et al. 1956). Grundlage dafür war die Entdeckung spezifischer Antigen-Antikörper Wechselwirkungen.

Der wohl bekannteste „drug-targeting“-Ansatz ist die Ausnutzung von Antikörpern für den gerichteten Transport pharmakologisch aktiver Substanzen (Abb. 26).

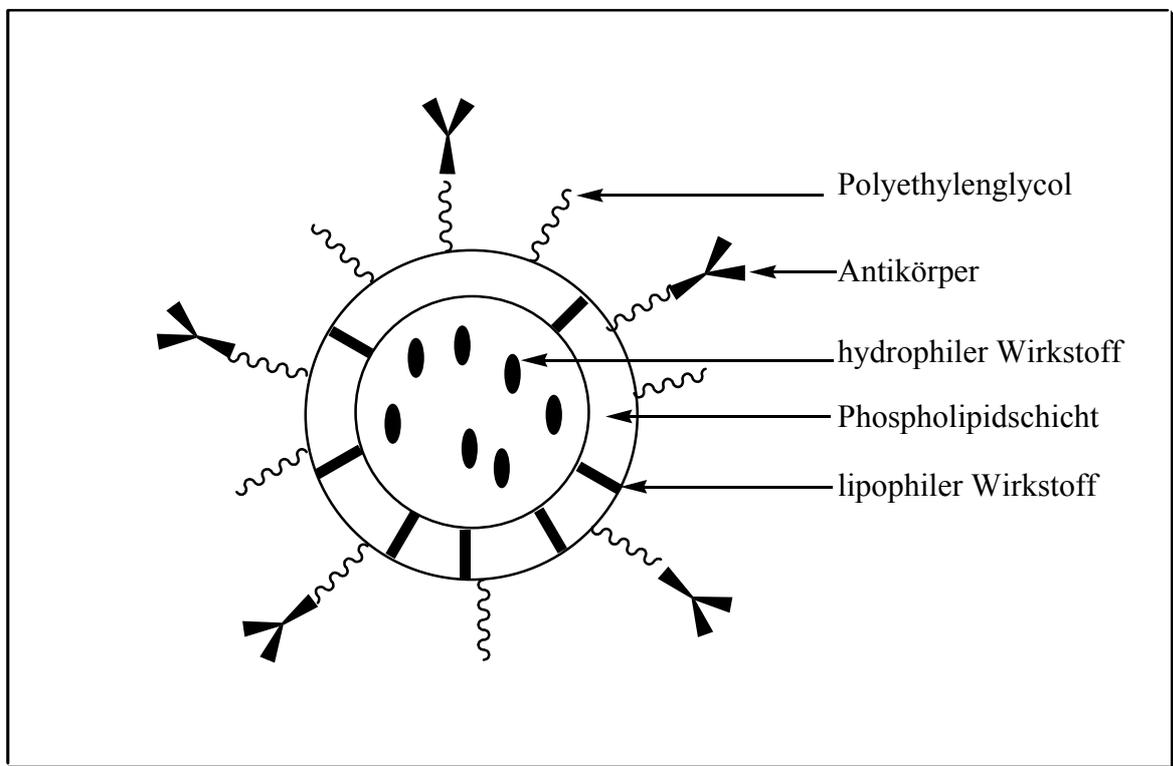


Abb. 26 < Schematische Darstellung eines Immunoliposom-Wirkstoff-Konjugates >

## Biomolekül-Konjugate

Hormone als Trägermoleküle sind ein interessanter Ansatz, um existierende zelluläre Transportwege für die Anreicherung von Metallkomplexen in bestimmten Gewebetypen auszunutzen. Insbesondere Tumore in Brust, Gebärmutter und Prostata sollten auf diese Weise effektiver therapiert werden können, da verschiedene Tumortypen in diesen Bereichen Hormone für ihr Wachstum benötigen.

Eine ganze Reihe unterschiedlicher Konjugate aus Metallkomplexen und Molekülen mit Affinität zu Hormonrezeptoren wurden bisher hergestellt, um diesen Effekt auszunutzen (Jackson et al. 2001; von Angerer 1993). Beispiele für nichtsteroidale und steroidale Vertreter dieser Konjugate sind in Abb. 27 gezeigt.

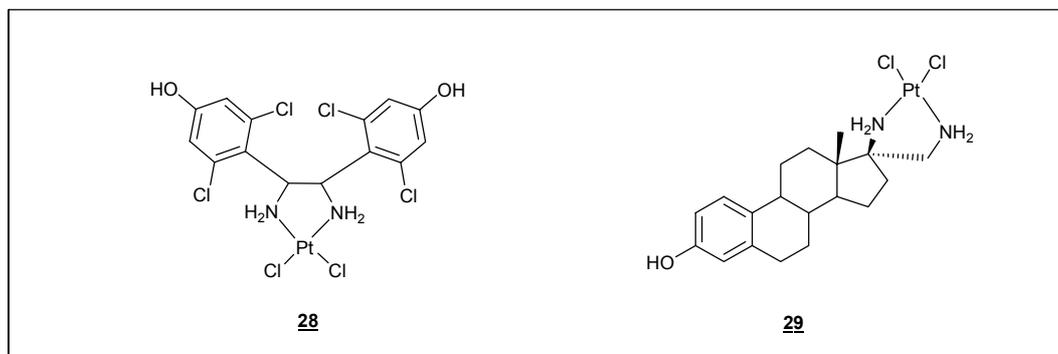


Abb. 27 < Beispiele für nichtsteroidale **28** und steroidale **29** Platinkomplexe >

Im Falle der nichtsteroidalen Konjugate sind die erzielten Ergebnisse recht widersprüchlich. Die Cytotoxizität dieser Verbindungen kann sowohl auf die antiöstrogene Wirkung (Blockierung des Östrogenrezeptors), aber auch auf die Wirkung des Platinkomplexes zurückgeführt werden. Für einige steroidale Konjugate konnte hingegen der verstärkte Transport in Östrogen-Rezeptor-positive Zellen bewiesen werden (Jackson et al. 2001). Eine ausführliche Evaluierung der mit derartigen Verbindungen erzielten Resultate findet sich in (Paschke et al. 2003c) /Anlage 16, S.7/.

## Bedeutung von Spacern zur Entkopplung von Eigenschaften (Anlage 8-12)

Durch das Zusammenfügen zweier Moleküle entsteht ein neues Molekülaggregat, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit gänzlich neue Eigenschaften aufweist. Die Arbeitsgruppe um Erwin von Angerer (von Angerer 1993) hatte im Zusammenhang mit der Untersuchung von nichtsteroidalen Platinkomplexen (s.o) schon auf die Notwendigkeit hingewiesen, den als Cytostatikum wirkenden Platinkomplex und das als „Transportmolekül“ genutzte Molekülfragment räumlich zu trennen, damit die spezifischen Eigenschaften erhalten bleiben.

Da wesentliche Impulse und Erkenntnisse für die nachfolgend beschriebenen Versuche zur Darstellung von spacerverknüpften Gallensäure-Platinkomplex-Konjugaten aus eigenen Erfahrungen mit der Nutzung von Spacern zum Entkoppeln von Eigenschaften unterschiedlicher mesogener Strukturen resultieren, soll im Folgenden auf diese Arbeiten etwas detaillierter eingegangen werden.

Aus dem Gebiet der polymeren Flüssigkristalle ist bekannt, dass spacergebundene stäbchenförmige Moleküle dem Polymer flüssigkristalline Eigenschaften verleihen.

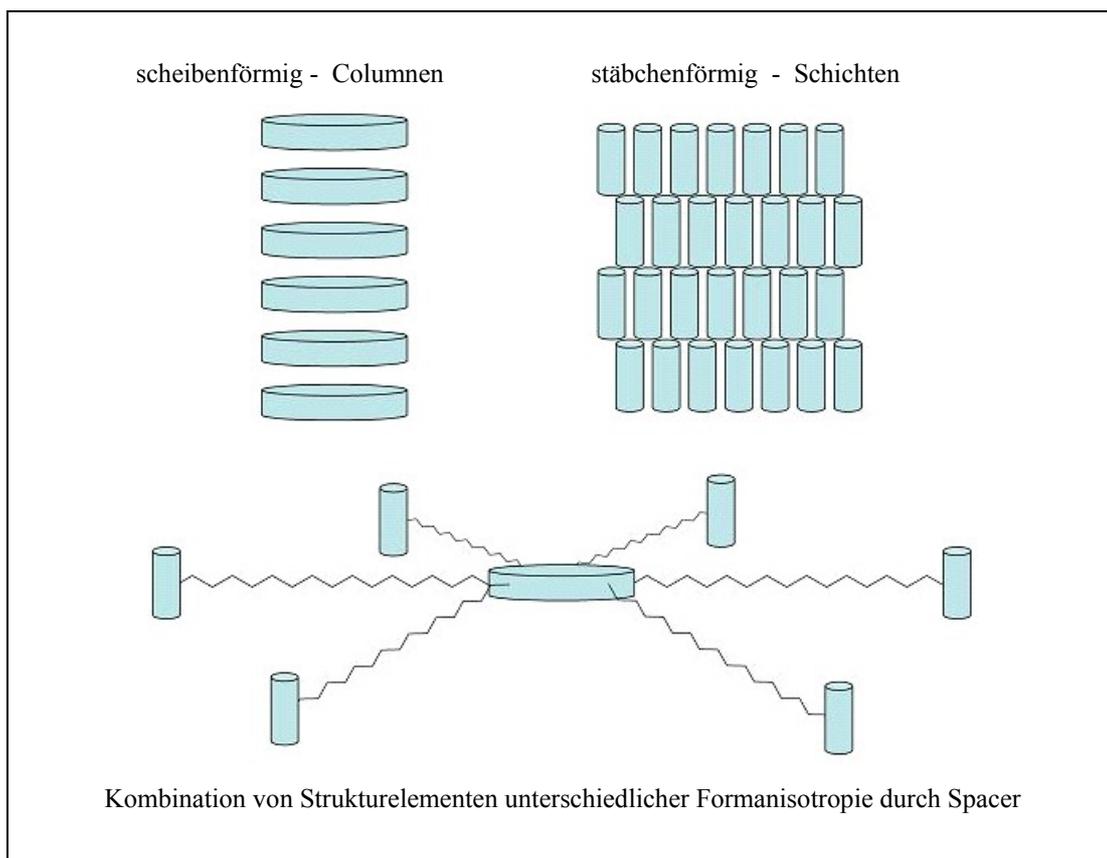


Abb. 28 < Prinzip der Kombination von Strukturelementen ganz unterschiedlicher Formanisotropie >

Anhand der Kombination von Cyclotrivyatriylen- und Calix[4]arenderivaten (Budig et al. 1993) mit unterschiedlichen „rod-like“ Molekülen konnte von uns die Übertragbarkeit dieses Konzepts auf niedermolekulare Verbindungen nachgewiesen werden (Abb.28) (Budig et al. 1994; Budig et al. 1995; Budig et al. 1996). Die dargestellten „bowl-shaped“ – Moleküle sind auf Grund ihrer Formanisotropie für die Ausbildung columnarer Phasen prädestiniert (Abb.29). Das 6-fach alkylsubstituierte Cyclotrivyatriylen **30** zeigt eine breite columnare Phase. Ersetzt man die Alkylketten durch ein Molekülfragment mit stäbchenförmiger Struktur, das für sich genommen lamellare Phasen ausbildet (Abb. 29. Verb. **31**, **32**, **33**), wird ohne Spacer nur noch eine columnare Phase festgestellt (Verb. **31**). Entkoppelt man nun diese

beiden Strukturen unterschiedlicher Formanisotropie, so verschwinden die mesogenen Eigenschaften gänzlich (Verb. **32**), oder es wird eine lamellare Phase ausgebildet (Verb. **33**). Es muss demnach die optimale Spacerlänge gefunden werden, um eine Entkopplung der Eigenschaften zu erzielen. Der Nachweis, dass in diesem System beide Phasen nebeneinander auftreten können, gelang bisher nicht.

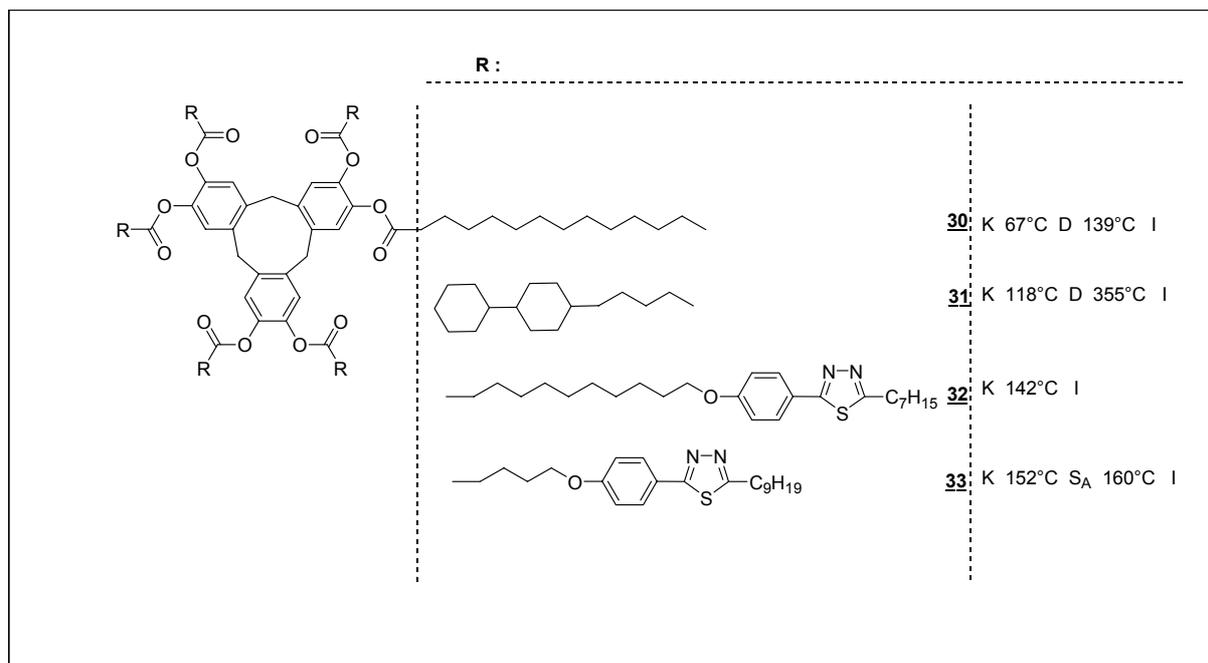


Abb. 29 < Entkopplung von Eigenschaften durch Spacer am Beispiel unterschiedlich substituierter Cyclotrimeratrienderivate >

Die Schlussfolgerungen aus diesen Ergebnissen lassen sich verallgemeinern und sind auf die Kombination von Eigenschaftanteilen unterschiedlicher Moleküle generell anwendbar. Sie bildeten eine Grundlage für die Arbeiten zu den Metallkomplex-Biomolekül-Konjugaten. Bindet man Biomoleküle („shuttle“) an pharmakologisch aktive Substanzen, hat dies sowohl für die Struktur des „shuttle“, aber auch des Wirkstoffmoleküls, schwerwiegende Konsequenzen und kann zum Verlust der jeweiligen spezifischen Eigenschaften führen (Abb 30). Das in der Abbildung gezeigte Doxorubicin-Antikörperkonjugat weist zwar eine annähernd vergleichbare Affinität des Antikörperfragmentes auf, die Cytotoxizität des Doxorubicinfragmentes ist jedoch auf Grund der Verknüpfung drastisch gesunken.

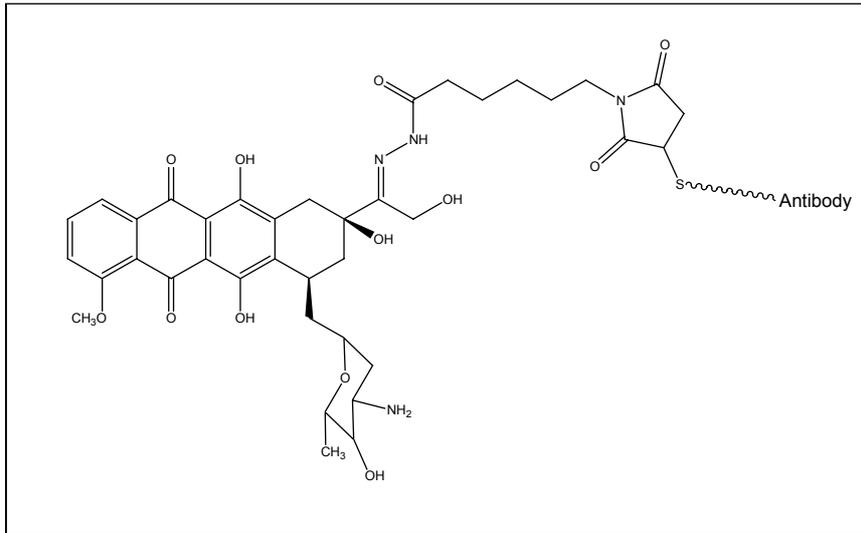


Abb. 30 < Struktur eines säurelabilen Doxorubicin-Antikörperkonjugates ,  
(Braslowsky et al. 1990) >

Neben der für die Entkopplung der Eigenschaften notwendigen optimalen Spacerlänge sind für die Synthese derartiger Biomolekül-Wirkstoff-Konjugate eine Reihe weiterer Grundsätze zu beachten (Paschke et al. 2003c):

- (1) Die Art der Verknüpfung muss in einer Weise erfolgen, die sicherstellt, dass das Konjugat zum Wirkort gelangen kann, d.h. die Bindung muss ausreichend Stabilität besitzen und die Aktivität des „shuttle“ darf nicht eingeschränkt werden.
- (2) Die Aktivität des Wirkstoffes muss in Übereinstimmung mit der Anzahl der tatsächlich durch das „shuttle“ transportierbaren Menge stehen. Bei Studien mit Antikörperkonjugaten, bei denen nur Wirkstoffe mit moderater Cytotoxizität eingesetzt wurden (z.B. Doxorubicin) (Chari 1998), war beispielsweise die Zahl der am Wirkort ankommenden Wirkstoffmenge zu gering, da die Tumorzellen nur eine begrenzte Anzahl von Antikörpern auf der Zelloberfläche exprimieren.
- (3) Das Konjugat und damit der Wirkstoff, muss in der Lage sein, ins Innere der Zelle zu gelangen, was insbesondere bei schlecht durchblutetem Tumorgewebe problematisch ist.

## 2.2.2 Spacerverknüpfte Gallensäure-Platinkomplexe (ChAPt) als neue Antitumorwirkstoffe mit „drug-targeting“ Eigenschaften

(Anlage 13-16)

### 2.2.2.1 Auswahl der Fragmente

Metallkomplexe werden auf vielen Gebieten der Wirkstoffentwicklung eingesetzt. Besonders in der Tumorthherapie wird eine Reihe von Verbindungen verwendet oder befindet sich gegenwärtig in der Phase der klinischen Testung (Abb. 31) (Clarke et al. 1999; Kratz and Schutte 1998).

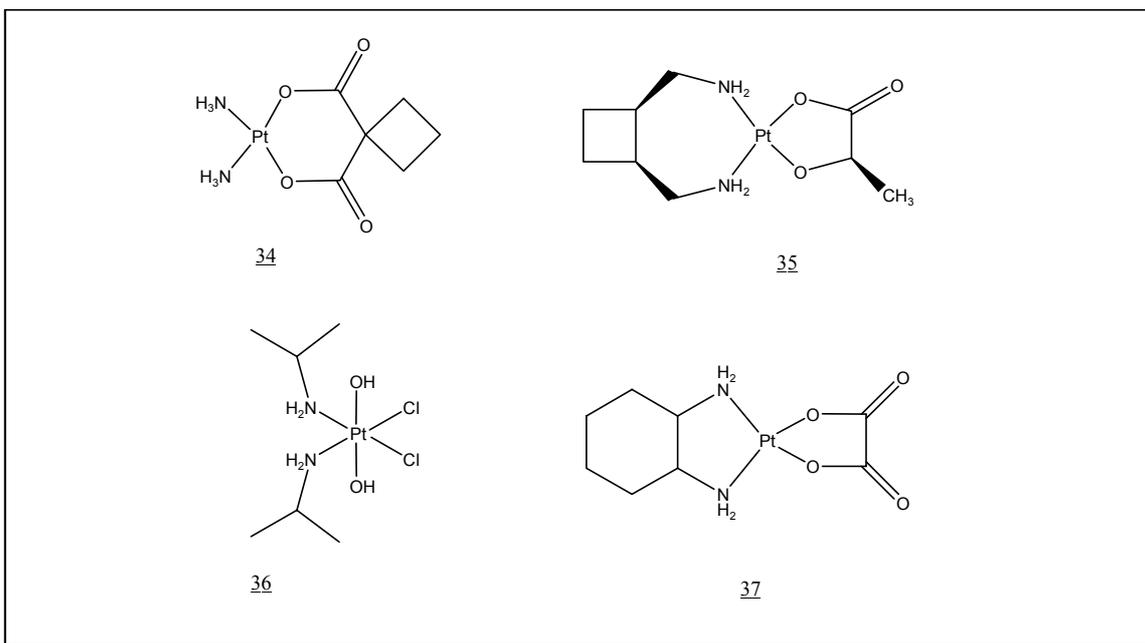


Abb. 31 < Platinkomplexe der 2. Generation: Carboplatin 34, Lobaplatin 35, Iproplatin 36, Oxaliplatin 37  
(Kratz and Schutte 1998; Schwietert and McCue 1999; Sharma and Piwnicka-Worms 1999)

Die Motivation für die intensive Suche nach neuen, cytotoxisch wirkenden Platinverbindungen ist vor allem die Notwendigkeit der Reduzierung von Nebenwirkungen und der Verbesserung der Löslichkeit.

Der von uns gewählte Ansatz beinhaltet die Nutzung der cytotoxischen Eigenschaften von Platinkomplexen in Kombination mit der dirigierenden Wirkung von Biomolekülen. Durch Verwendung von Spacern unterschiedlicher Länge sollte das Optimum für die Beibehaltung der Transporteigenschaften des Biomoleküls und der Wirkstoffeigenschaften des Platinkomplexes bestimmt werden. Als Biomolekül wählten wir Gallensäure aus, wofür folgende Gründe ausschlaggebend waren:

Gallensäure wird im enterohepatischen Kreislauf fast vollständig reabsorbiert. Die Kombination mit Cisplatin eröffnet die Möglichkeit, den Wirkstoff im Galle-Leber-Trakt anzureichern und somit Tumore in diesem Bereich gezielt zu behandeln, ohne Gewebe in anderen Körperbereichen zu schädigen. Dadurch scheint es realisierbar, die Dosierung des Platinkomplexes wesentlich zu verringern und in Verbindung mit strahlentherapeutischen Maßnahmen (Cisplatin – „Radiosensitizer“) stärkere Effekte zu erzielen. Ein Beispiel für unsere Zielmoleküle ist in Abb. 32 dargestellt.

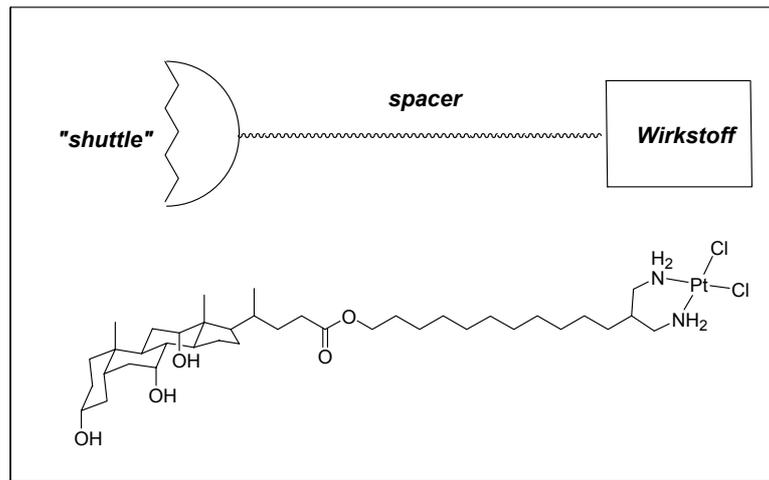


Abb.32 < Schematische Darstellung eines spacer-entkoppelten Biomolekül-Wirkstoffkonjugats und Gallensäure-Cisplatin-Konjugat [Cis-ChAPt] (Paschke et al. 2000) >

Für die Auswahl des Wirkstoffes waren folgende Argumente maßgebend:

1. Cisplatin und Carboplatin gehören immer noch zu den am häufigsten in der Tumorthherapie angewendeten Verbindungen. Sie sind gegen unterschiedlichste Tumorarten aktiv.
2. Bei Cisplatin und Carboplatin handelt es sich in der Regel um kleine Moleküle mit hoher Cytotoxizität, deren Wirkmechanismus gut untersucht ist. Die Komplexe reagieren mit den Donoratomen in der DNA und verursachen sogenannte „intrastrand“ und „interstrand“ Crosslinks (Abb.33). Auf diese Crosslinks wird die Cytotoxizität zurückgeführt. Es werden nur Zellen geschädigt, die sich in Teilung befinden, was insbesondere auf das Tumorgewebe zutrifft.
3. Durch Auswahl einer geeigneten Synthesestrategie lassen sich Cisplatin und Carboplatin auf eine Weise mit der Gallensäure verknüpfen, die sicherstellt, dass die Grundstruktur des Komplexes nicht beeinflusst wird. Damit ist eine Vergleichbarkeit der Werte der Cytotoxizität zwischen Konjugat und „Muttersubstanz“ gewährleistet.

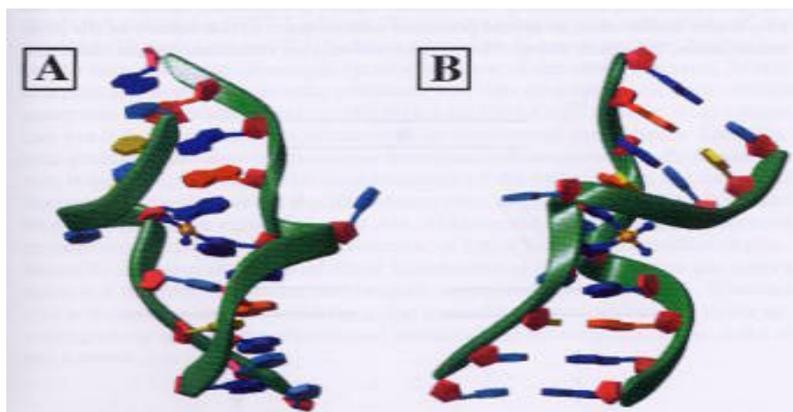


Abb. 33 < Schematische Darstellung von „intrastrand (B) bzw- interstrand (A) Crosslinks“ >

### 2.2.2.2 Synthese und Eigenschaften der spacerverknüpften Gallensäure-Platinkomplexe (ChAPt – Cholic-Acid-Pt(II)-komplexe)

#### Synthese

Wie bereits ausgeführt, war es das Ziel unseres Synthesekonzeptes, die Vorteile des Gallensäure-„shuttles“ mit der hohen Cytotoxizität von Cisplatin oder analoger im klinischen Einsatz befindlicher Substanzen zu verbinden. Dazu war es nötig, die Struktur des Metallkomplexes beizubehalten, um die aktiven Zentren (Wechselwirkung mit der DNA) in ihrer Funktion nicht zu beeinträchtigen. Gleichzeitig sollte der Einfluss unterschiedlicher Spacerlängen auf die Cytotoxizität getestet werden.

Im Zentrum unserer Arbeiten standen deshalb Cisplatin- und Carboplatin-analoge Verbindungen (Paschke et al. 2000; Paschke et al. 2003b). Die Synthesestrategie sollte jedoch gleichzeitig die Möglichkeit bieten, sowohl den „shuttle“, als auch den Wirkstoff je nach Verwendungszweck zu variieren (Paschke et al. 1999) /Anlage 14 – Patent/.

Die Darstellung der Liganden für die Cisplatin-analogen (Cis-ChAPt) und der Carboplatin-analogen Gallensäure-Konjugate (Carbo-ChAPt) erfolgte über eine 10-stufige Synthese. Eine Übersicht über den gewählten Syntheseweg gibt Abb. 34, /Anlage 13, S.241/. Der letzte Schritt der Synthese war wiederum die Komplexierung. Diese Reaktion gestaltete sich schwierig, so dass unterschiedliche Varianten der Komplexierung getestet werden mussten, um optimale Ausbeuten zu erzielen /Anlage 15, S. 339/. Die Schlüsselreaktionen für den Erfolg der Synthese waren jedoch (Schritt 1-2, Schritt 7-8, Abb 34) der Schutz der Hydroxy- sowie der Aminofunktionen, so dass die Anbindung des Gallensäuremoleküls (Schritt 9-10, Abb. 34) erfolgen konnte, ohne die Funktionalität des 1.3-Diamino-propan-fragmentes zu beeinträchtigen. Auf diese Weise wurden jeweils Verbindungen mit Spacerlängen von 4,6,8 und 11 dargestellt.

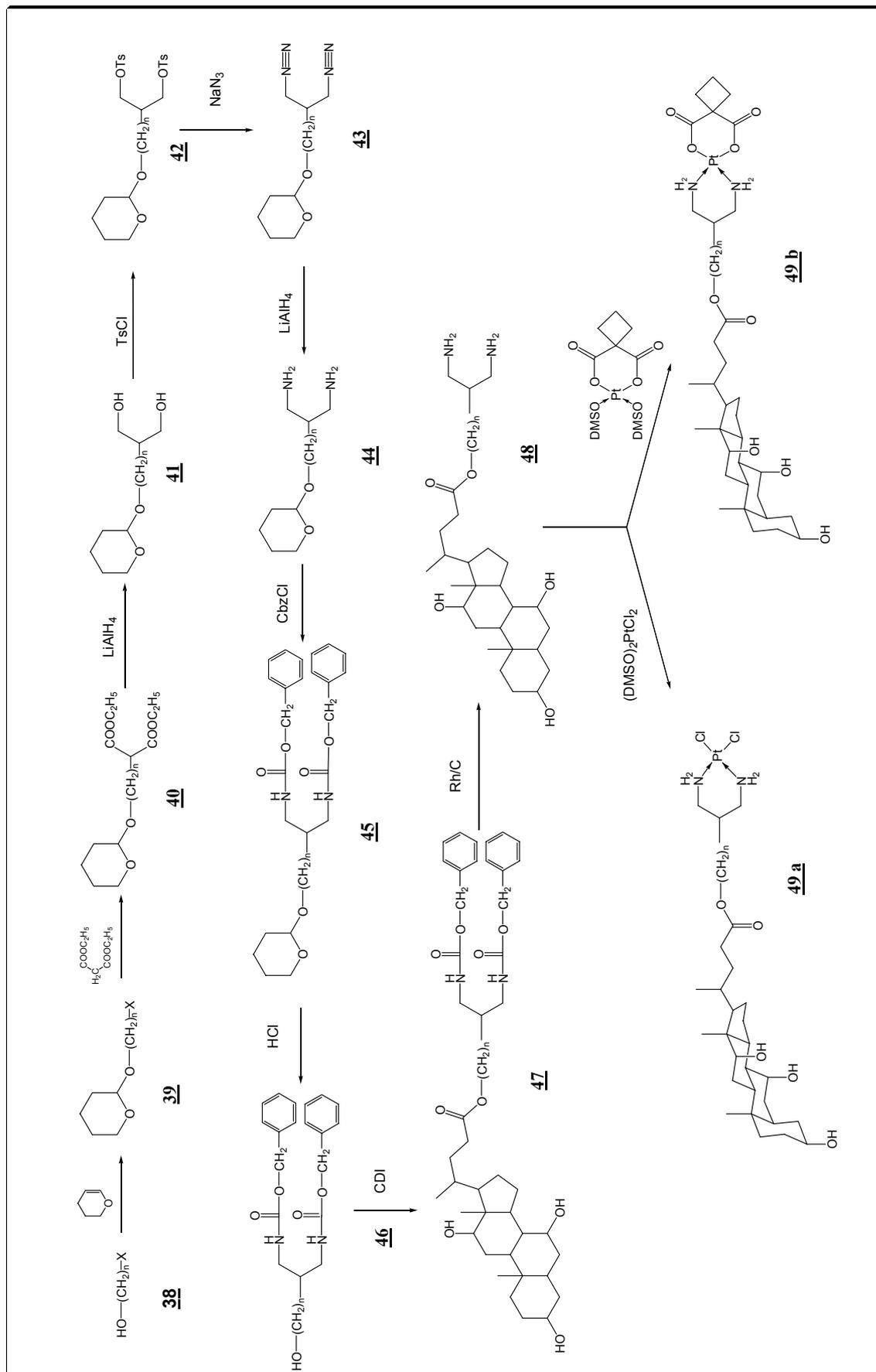


Abb. 34 < Syntheschema für die Darstellung von *Cis-ChAPt 12a* (Paschke et al. 2000) und *Carbo-ChAPt 12b* (Paschke et al. 2003b) >

## Cytotoxizität

Die Evaluierung der cytotoxischen Eigenschaften erfolgte mittels SRB-assay (Papazizis et al. 1997) unter Verwendung unterschiedlicher Tumorzelllinien (Plattenepitelkarzinom, UM-SCC-22B; Gallengangskarzinom, SK-CHA-1; sowie zwei Hodenkrebszelllinien: 1411HP, H12.1) /Anlage 15, S.336/.

Wie Abb. 35 zeigt, sind sowohl die Carboplatin- als auch die Cisplatin-analogen Verbindungen mit einer Spacerlänge von 4 weniger toxisch als ihre Muttersubstanzen, während die Substanzen mit einer Spacerlänge von 11 eine höhere Toxizität aufweisen.

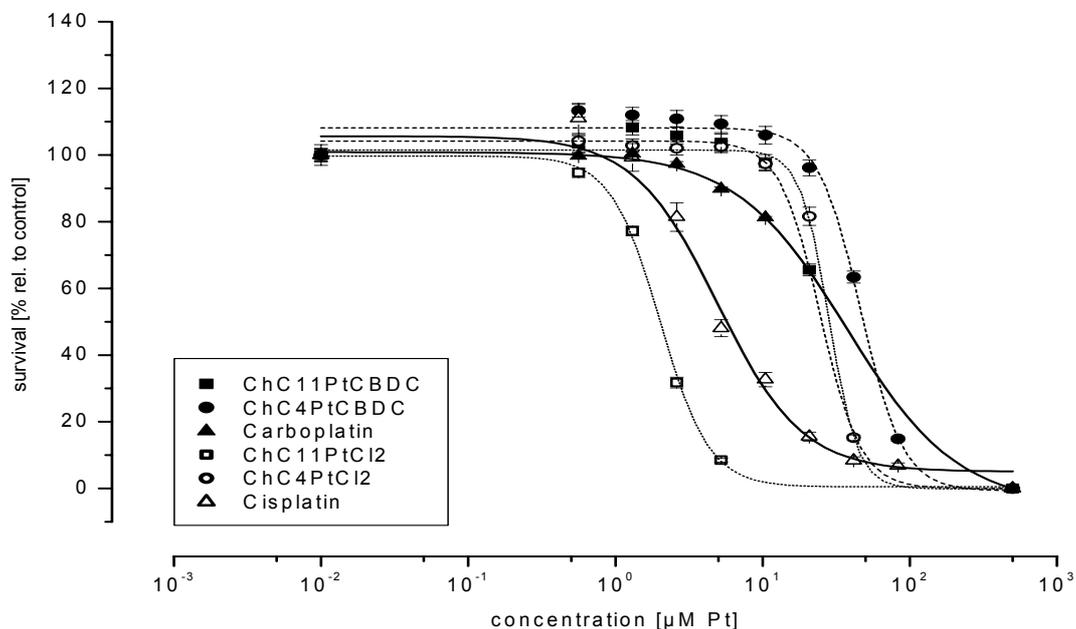


Abb. 35 < 48h Behandlung von UM-SCC-22B. Die Werte entsprechen dem Mittel  $\pm$  SE von 3 unabhängig voneinander durchgeführten Messreihen (Paschke et al. 2003b) >

Die entsprechenden Experimente mit den Tumorzelllinien SK-CHA-1 sowie 1411HP und H12.1 bestätigten diesen Befund. Gleichzeitig wurden Experimente mit den einzelnen Fragmenten durchgeführt, die durch einen Abbau der Verbindung entstehend könnten. Dabei stellte sich heraus, dass die Gallensäure im vergleichbaren Konzentrationsbereich keinerlei Effekte zeigt und das Cisplatin-Spacer-Fragment (freie OH-Gruppe am Ende des Spacers) nur eine geringe Toxizität hat, die deutlich unter der der ChAPt-Konjugate liegt (Afrasiabi et al. 2002). Überraschende Ergebnisse brachte der Vergleich der Resultate aus den Versuchen mit den Hodentumorzelllinien 1411HP und H12.1 (Paschke et al. 2003c). Hodenkrebs gehört zu den wenigen Krebsarten, die fast vollständig durch rechtzeitig einsetzende Chemotherapie

heilbar ist. Dies wird hauptsächlich durch den Einsatz von Cisplatin erreicht. Es gibt aber auch Hodentumorzelllinien, die eine Resistenz gegen Cisplatin entwickelt haben, so dass die Patienten nicht mehr auf eine Chemotherapie ansprechen. Überraschenderweise ist Cis-ChAPt-11 (11 steht für die Spacerlänge) in der Lage, diese Resistenz vollkommen zu überwinden, und man findet bei der resistenten Zelllinie 1411HP die gleiche Cytotoxizität wie bei der sensitiven H12.1 (Abb. 36).

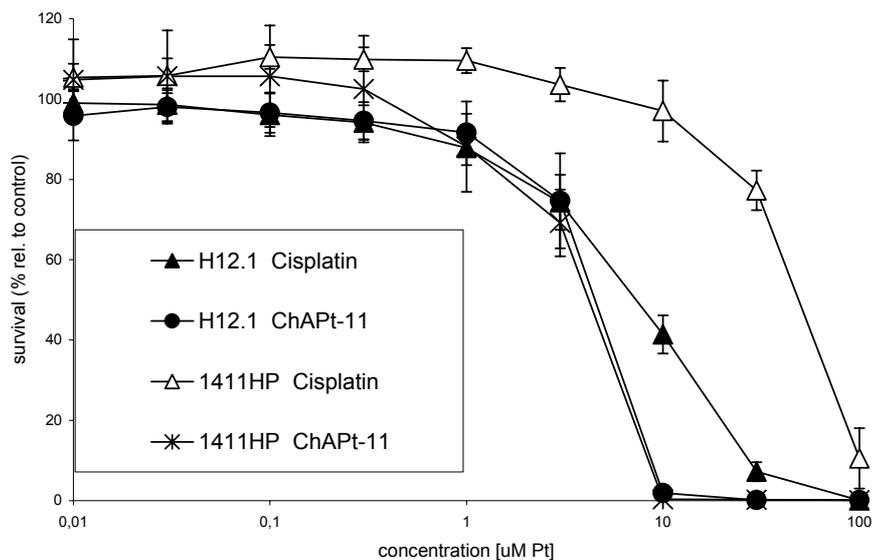


Abb. 36 < 2h Behandlung von UM-SCC-22B. Die Werte entsprechen dem Mittel  $\pm$  SE von 3 unabhängig voneinander durchgeführten Messreihen (Paschke et al. 2003c) >

Die Ursachen für diese überraschenden Ergebnisse sind noch nicht geklärt und Gegenstand laufender Untersuchungen. Es ist jedoch bekannt, dass Cisplatin-resistente Zellen eine deutlich höhere Dosis Cisplatin benötigen, damit Apoptose ausgelöst wird (hier 3,3-fach). So war es naheliegend, die Menge des durch Cisplatin bzw. Cis-ChAPt-11 in die Zelle eingetragenen Platins mittels Feststoff-Atom-Absorptions-Spektroskopie zu bestimmen. Die Ergebnisse sind in Abb. 37 dargestellt und zeigen, dass im Falle des Cis-ChAPt-11 deutlich mehr Platin in der resistenten Zelllinie gefunden wurde (trotz äquimolar angewendeter Dosis), während beim Cisplatin der Wert eine ähnliche Größenordnung hat /Anlage 16, S.8/.

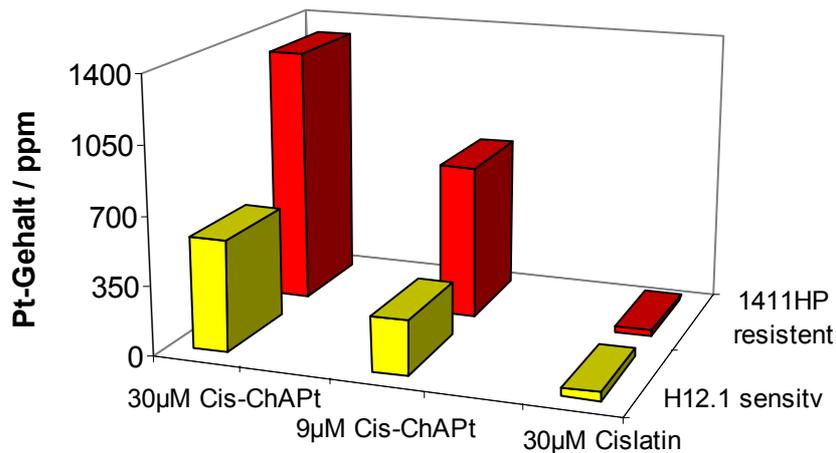


Abb. 37 < Akkumulation von Cisplatin und Cis-ChAPt-11 in resistenter und sensibler Tumorzelllinie ( 2 h Behandlung) (Paschke et al. 2003c) >

## Apoptose

Als Cytotoxizität bezeichnet man die Eigenschaft von Substanzen, Zellen zu töten. Der Zelltod kann durch Apoptose oder Nekrose ausgelöst werden. Bei der durch toxische Substanzen ausgelösten Nekrose schwellen die Zellen an und zerplatzen.

Als Apoptose bezeichnet man den „normalen“ oder programmierten Zelltod. Außer Kontrolle geratene oder nutzlos gewordene Zellen werden beseitigt. Sie kann durch Signalstoffe ausgelöst werden (z.B. Tumornekrosefaktor), auch Gammastrahlen, Hitzeschock, Schädigung der DNA sowie verschiedene chemische Substanzen können diesen Prozess induzieren. Im Gegensatz zur Nekrose verläuft die Apoptose ohne Entzündungen ab. Jede Zelle verfügt über ein derartiges Selbstvernichtungsprogramm. Die entstehenden Zelltrümmer werden durch Phagozyten aufgenommen. Das Versagen dieses Programmes führt in der Regel zu Krankheiten (u.a. Tumore).

Die in der Chemotherapie angewendeten Substanzen sind derartige Apoptoseauslöser. Bei der Planung unserer Gallensäure-Platinkomplex-Konjugate sind wir von der Annahme ausgegangen, dass wir durch Andocken der Cisplatin-Struktur den Apoptoseauslöser in das Molekül integrieren und so in die Zelle transportieren. Die gefundene Cytotoxizität der ChAPt-Verbindungen ist ein Hinweis darauf, dass diese Annahme gerechtfertigt ist. Das Absterben der Zellen kann jedoch auch durch Nekrose ausgelöst worden sein. Es ist beispielsweise denkbar, dass das sehr lipophile Gesamtmolekül die Zellmembran angreift und zerstört. Dies wäre ein unspezifischer, nekrotischer Vorgang, der alle Zellen des Körpers gleichermaßen betrifft. Da es jedoch unser Ziel ist, in sich schnell teilenden Zellen Apoptose

auszulösen, war es eine zwingende Voraussetzung für die Fortführung der Arbeiten, diesen Nachweis anzutreten (Abb. 38, Anlage 15, S. 340).

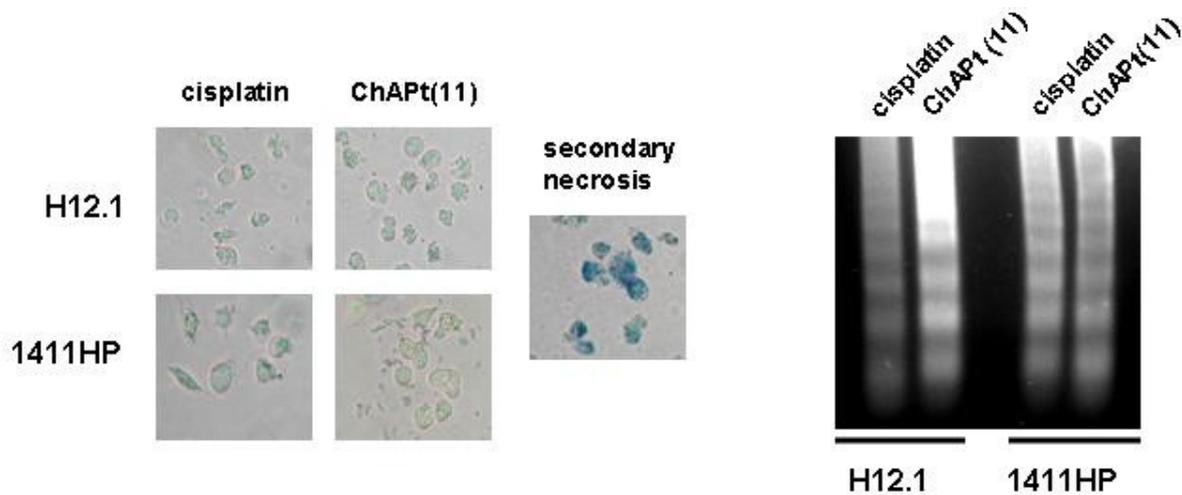


Abb. 38 < Nachweis der Apoptose für Cis-ChApt-11 durch“ Trypan-blue exclusion test“ (links) und DNA-Laddering (rechts) (Paschke et al. 2003c) >

An Hand vergleichender Experimente (Cisplatin als Referenz; Trypan-blue exclusion test, DNA-Laddering) konnte bewiesen werden, dass die dargestellten Gallensäure-Platinkomplex-Konjugate den apoptotischen Zelltod auslösen.

### „Drug targeting“-Eigenschaften

Der Versuch, Gallensäuren als Vehikel zu nutzen, um Wirkstoffe besser verfügbar zu machen und gezielt in den Galle-Leber-Bereich zu dirigieren, ist seit Jahren ein hochkompetitives Feld in der Forschung (Kramer et al. 1997; Meier and Stieger 2002; Petzinger 1998; Petzinger et al. 1999). Insbesondere für Antitumorstrategien ist dieser leberspezifische Vektor von großer Bedeutung, so dass entsprechende Konjugate mit Platinkomplexen in den Mittelpunkt des Interesses vieler Arbeitsgruppen gerückt sind.

Da die Versuche an Tiermodellen unter Verwendung der von uns gewonnenen Verbindungen (ChApt) noch in der Anfangsphase sind, können wir die Frage, ob unsere Gallensäurekonjugate die gestellten Erwartungen bezüglich der „drug targeting“-Eigenschaften erfüllen, gegenwärtig nur mittelbar beantworten. Neben der von uns etablierten Substanzklasse (ChApt) sind Substanzen, die unter dem Begriff Bamet (**B**ile-**a**cid-**m**etal complexes) in die Literatur eingegangen sind, und die nahezu zeitgleich zu unseren Verbindungen von spanischen Arbeitsgruppen synthetisiert wurden, Gegenstand intensiver Untersuchungen (Abb.39).

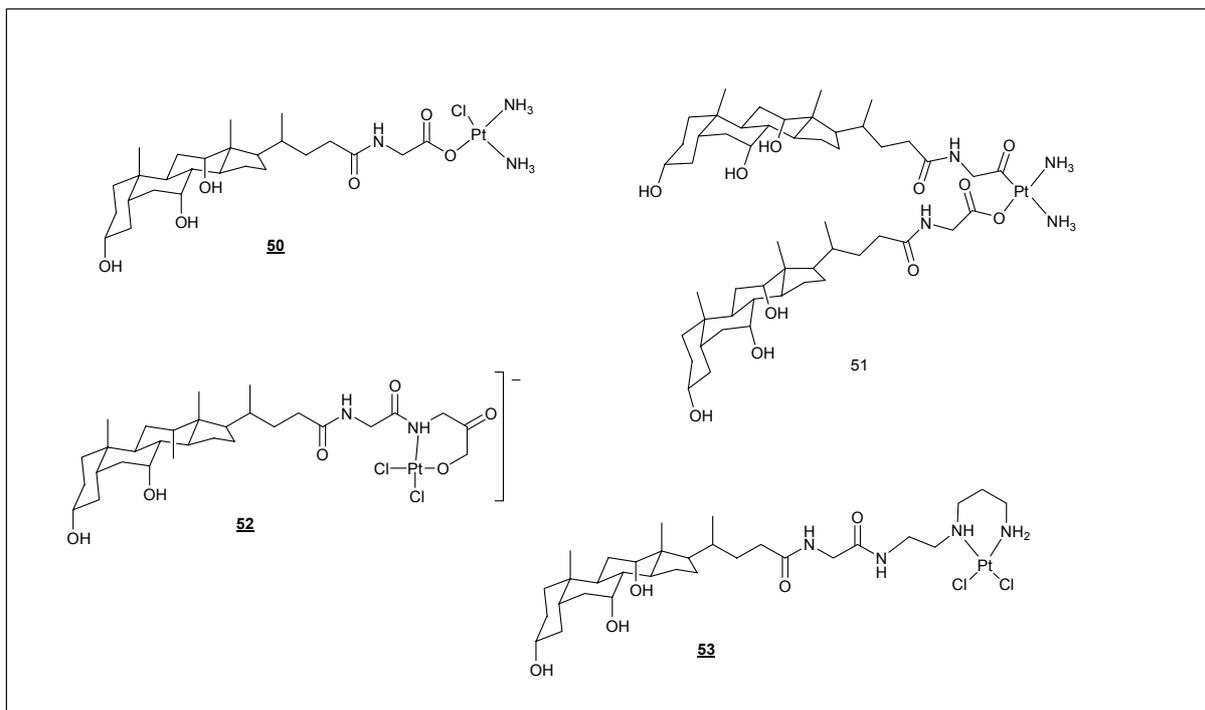


Abb. 39 < Beispiele für alternative Gallensäure-Metallkomplex-Konjugate; Bamet-R2, **50** (Criado et al. 1997) Bamet-R1, **51** (Criado et al.), Bamet M2, **52** (Criado et al. 1999) und Bamet-D3, **53** (Martinez-Diez et al. 2000) >

Die Verbindung Bamet-R2, **50** gehört mittlerweile zu den am besten untersuchten Vertretern dieser Klasse. Es konnte der Nachweis erbracht werden, dass die Aufnahme derartiger Verbindungen in die Leber und die Ausscheidung aus der Galle substantiell höhere Werte erreicht als bei Applikation von Cisplatin (Briz et al. 2002; Monte et al. 1999; Monte et al. 2000). Ein Problem der Bamet Konjugate besteht jedoch in der im Vergleich mit Cisplatin deutlich geringeren Cytotoxizität (s.a. Anlage 16, S.8), was wiederum auf fehlende Spacer und die Struktur des hier verwendeten Platinkomplexes zurückzuführen sein könnte.

Die Ähnlichkeit der Bamet-Verbindungen mit unseren ChAPt-Molekülen bezüglich der Anbindung über die Säurefunktion der Gallensäure lassen aber auch für ChAPt vergleichbare Eigenschaften erwarten.

### 3. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollten Metallkomplexe als funktionelle Einheiten in eine Zielstruktur integriert werden, um die Eigenschaften des Gesamtmoleküls gerichtet zu beeinflussen und neue unkonventionelle Applikationen zu erschließen. Zwei Anwendungen standen dabei im Mittelpunkt:

1. Erzeugung flüssigkristalliner Eigenschaften
2. Darstellung von Verbindungen mit cytotoxischen und „drug targeting“ Eigenschaften.

#### 1. Erzeugung flüssigkristalliner Eigenschaften

Durch Umsetzung von Verbindungen, die über zwei bzw. vier geeignete Donoratome verfügen, mit Metallionen konnten flüssig-kristalline Eigenschaften erzeugt werden. Dabei handelt es sich um:

- a) Nickel(II)-Komplexe aus 3-Mercapto-2-aryl-propenal (nematisch),
- b) Nickel(II)-, Kupfer(II)- und Kobalt(II)-Komplexe aus lateral und terminal substituierten *N-N'*-Bis(salicyliden)ethyldiamin (smektisch),
- c) Binukleare Kupfer(II)-Komplexe aus Bis[*N*-alkyl/aryl]-4-alkoxyphenyl-salicylaldiminato]kupfer(II)-Komplexen (smektisch).

Neben der Untersuchung des Phasenverhaltens wurden magnetische, röntgendiffraktometrische und Mischbarkeitsuntersuchungen durchgeführt sowie Röntgenkristallstrukturen ermittelt. Von besonderer Bedeutung sind die Untersuchungen zum Einfluss unterschiedlicher Metallzentren auf die physiko-chemischen Eigenschaften und zur Möglichkeit der Beeinflussung des Phasenverhaltens durch unsymmetrische und laterale Substitution, da insbesondere unsymmetrische Komplexe schwer zugänglich sind.

Schlussfolgerungen:

Metallkomplexe können auf Grund ihres strukturbildenden Einflusses zur Erzeugung von Mesophasen in zweierlei Hinsicht genutzt werden:

1. Molekülfragmente lassen sich auf eine Weise zusammenfügen, die die Herstellung von formanisotropen Verbindungen gestatten. Entsprechend der synthetischen Zielsetzung sind dadurch calamitische, sanidische und discotische Strukturen auf effektive Weise zugänglich.

2. Der Einbau der Metallzentren führt, in Abhängigkeit vom gewählten Metallion, zu unterschiedlich starken intermolekularen Wechselwirkungen. Dies kann für den gezielten Aufbau von Überstrukturen genutzt werden.

Da die Art des verwendeten Metallions wesentlichen Einfluss auf die makroskopischen Eigenschaften hat und sich dadurch das magnetische Verhalten genauso beeinflussen lässt wie z.B. Farbe, Viskosität und elektronische Eigenschaften, wird deutlich, dass neben dem strukturbildenden Einfluss von Metallkomplexen die Einbringung spezifischer Eigenschaften ein ebenso wichtiger Aspekt bei der Syntheseplanung ist.

Obwohl gegenwärtig noch keine ausgereiften Applikationen vorzeigbar sind, steht außer Zweifel, dass die Kombination aus Metallchelaten und geordneten, gegebenenfalls auch schaltbaren Strukturen, zu technischen Anwendungen führen wird. Voraussetzung dafür ist die Schaffung einer breiten Basis verfügbarer Materialien und eine umfassende Untersuchung ihrer physikalischen Eigenschaften.

Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten neuen Strukturen und durchgeführten Untersuchungen sind ein Beitrag zu diesen Anstrengungen.

2. Darstellung von Verbindungen mit cytotoxischen und „drug targeting“ Eigenschaften.

Metallkomplexe bieten auf Grund ihrer spezifischen Eigenschaften vielfältige Möglichkeiten zum Einsatz als funktionelle Einheiten auf dem Gebiet der Entwicklung moderner Wirkstoffe. Da es sich in der Regel um kleine Moleküle handelt, deren Wirkungsprinzip gut untersucht ist und die sich mit geeigneten Mitteln in größere Konjugate einbauen lassen, ist ihre Verwendung in „drug targeting“-Konzepten naheliegend.

Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten ChApt-Konjugate (**Cholic-acid-Pt(II)**) sind ein Beispiel für einen derartigen Ansatz. Es konnten Cisplatin-analoga und Carboplatin-analoga Gallensäurekonjugate hergestellt werden, wobei zur Verknüpfung der Fragmente jeweils Spacer der Länge 4,6,8 und 11 genutzt wurden, um den Einfluss der Spacerlänge auf die Eigenschaften zu untersuchen. Die Anbindung der Platin(II)komplexe erfolgte in einer Weise, dass die Grundstruktur des Komplexes dem der „Muttersubstanz“ (Cisplatin, Carboplatin) entsprach.

Es konnte gezeigt werden, dass die Anbindung von Platinkomplexen an Gallensäure mittels Spacern ein geeignetes Verfahren ist, um durch Kombination dieser Molekülfragmente Wirkstoffe mit potentiellen „drug targeting“ Eigenschaften zu erhalten. Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass die neuen Verbindungen eine mit Cisplatin bzw. Carboplatin

vergleichbare Cytotoxizität aufweisen, dass sie in der Lage sind Resistenzen zu brechen und Apoptose auszulösen.

Schlussfolgerung:

Unser Ziel war es, einen Beitrag für eine verbesserte Therapie der schwer behandelbaren Tumore im Galle-Leber-Bereich zu leisten. Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten ChAPt-Konjugate haben im Vergleich mit herkömmlichen Antitumorwirkstoffen wesentliche Vorteile:

- (a) Re-exposition von Tumoren, die sich im enterohepatischen Kreislauf befinden,
- (b) geringere Belastung der Nieren,
- (c) Beibehaltung einer hohen Serumkonzentration des Wirkstoffes,
- (d) Möglichkeit der oralen Applikation (Macias et al. 1999).

Es ist abzusehen, dass Biomoleküle im Sinne eines natürlich vorkommenden Vektorsystems für das „drug targeting“ in der Wirkstoffforschung eine zunehmende Bedeutung erlangen werden. Auf Grund ihrer vielseitigen physiologischen Wirkungen sind Metallkomplexe geeignet, in Biokonjugaten als Wirkstoffeinheit zu fungieren.

#### 4. Verwendete Abkürzungen

PCC	Pyridiniumchlorochromat
Ni(ac) <sub>2</sub>	Nickelacetat
K	kristallin
N	nematisch
S <sub>C</sub>	smektisch C
S <sub>E</sub>	smektisch E
ChAPt	CholicAcid-Pt(II)-konjugat
Bamet	Bileacid-metal complex
M	Metallion

## 5. Literaturverzeichnis

- Adams, H., N.A.Bailey, D.W.Bruce, S.A.Hudson, and J.R.Marsden. The synthesis of laterally fluorinated alkoxy stilbazoles and some of their mesogenic complexes with Ir. (I). The molecular structure of trans-4-undecyloxy-3-fluoro-4'-stilbazole. *Liquid Crystals* 16[4], 643-653. **1994**.
- Afrasiabi, Z., H.Muller, T.Muller, R.Paschke, C.Paetz, E.Sinn, and E.Sorkau. Modified platinum drugs. Various carriers for drug transmission and targeting. Abstracts of Papers, 224th ACS National Meeting, Boston, MA, United States, August 18-22, 2002, MEDI-071. **2002**.
- Aiello, I., M.Ghedini, M.La Deda, D.Pucci, and O.Francescangeli. "Synthesis, mesomorphism, and spectroscopic characterization of bis[4-(n-alkoxy)-5-(p-n-tetradecylphenylazo)]-substituted (N,N'-salicylidenediaminonato) nickel(II) complexes." *Eur.J.Inorg.Chem.* 1367-1372. **1999**.
- Albrecht, M. and G.van Koten. Platinum group organometallics based on "pincer" complexes: sensors, switches, and catalysts. *Angewandte Chemie, International Edition* 40[20], 3750-3781. **2001**.
- Amabilino, D.B., M.Asakawa, P.R.Ashton, R.Ballardini, V.Balzani, M.Belohradsky, A.Credi, M.Higuchi, F.M.Raymo, T.Shimizu, J.Fraser Stoddart, M.Venturi, and K.Yase. Aggregation of self-assembling branched [n]rotaxanes. *New Journal of Chemistry* 22[9], 959-972. **1998**.
- Amabilino, D.B. and J.F.Stoddart. Interlocked and Intertwined Structures and Superstructures. *Chemical Reviews* (Washington, D.C.) 95[8], 2725-2829. **1995**.
- Barbera, J., E.Castel, R.Gimenez, M.Marcos, and J.L.Serrano. Metallomesogens with a manganese core. *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology, Section A: Molecular Crystals and Liquid Crystals* 362, 89-99. **2001**.
- Bayon, J.C., C.Claver, and A.M.Masdeu-Bulto. Homogeneous catalysis with transition metal complexes containing sulfur ligands. *Coordination Chemistry Reviews* 193-195, 73-145. **1999**.
- Berdague, P., F.Perez, P.Judeinstein, and J.P.Bayle. New laterally alkoxy-branched metallomesogens with a large nematic range. *New Journal of Chemistry* 19[3], 293-302. **1995**.
- Berkessel, A. Transition metal complexes as models for metallo enzymes: Mechanistic studies and preparative applications. *Selective Reactions of Metal-Activated Molecules, Proceedings of the Symposium, 3rd, Wuerzburg, Germany, Sept.17-19, 1997*, 25-33. **1998**.
- Binnemans, K. and C.Goerller-Walrand. Lanthanide-containing liquid crystals and surfactants. *Chemical Reviews* (Washington, DC, United States) 102[6], 2303-2345. **2002**.

- Blake, A.B., J.R.Chipperfield, W.Hussain, R.Paschke, and E.Sinn. Effects of Ligand Substituents (F for H; OR for R) on Mesogenic Properties of M(Salen) Derivatives (M = Cu, Ni, VO). New Fluoro-Substituted Complexes and Crystal Structure of the Mesogen Ni(5-hexylSalen). *Inorganic Chemistry* 34[5], 1125-1129. **1995**.
- Braslowsky, G.R., M.A.Edson, W.Pearce, T.Kaneko, and R.S.Greenfield. Antitumor activity of adriamycin (hydrazone-linked) immunoconjugates compared with free adriamycin and specificity of tumor cell killing. *CANCER RESEARCH* 50[20], 6608-6614. **1990**.
- Briz, O., M.A.Serrano, N.Rebollo, B.Hagenbuch, P.J.Meier, H.Koepsell, and J.J.G.Marin. Carriers involved in targeting the cytostatic bile acid-cisplatin derivatives cis-diammine-chloro-cholylglycinate-platinum(II) and cis-diammine-bisursodeoxycholate-platinum(II) toward liver cells. *Molecular Pharmacology* 61[4], 853-860. **2002**.
- Budig, H., R.Paschke, S.Diele, I.Letko, and G.Pelzl. Bowl-shaped liquid crystals - new derivatives of cyclotrimeratrylene and calix[4]arene. *Berichte der Bunsen-Gesellschaft* 97[10], 1355-1357. **1993**.
- Budig, H., S.Diele, P.Goering, R.Paschke, C.Sauer, and C.Tschierske. "New liquid crystalline materials by combination of pyramidal and calamitic structural units." *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*.2359-2360. **1994**.
- Budig, H., S.Diele, P.Goering, R.Paschke, C.Sauer, and C.Tschierske. Synthesis and investigations of new liquid-crystalline compounds by combination of the pyramidal tribenzocyclononene unit and calamitic structural units. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry* [4], 767-775. **1995**.
- Budig, H., S.Diele, R.Paschke, D.Stroehl, and C.Tschierske. "Mesomorphic properties and monolayer behavior of novel liquid crystalline exo-calix[4]arene derivatives." *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry*.1901-1906. **1996**.
- Campillos, E., M.Marcos, and J.L.Serrano. Paramagnetic rod-like liquid crystals with lateral branches: bis{N-alkyl[5-(4-decyloxybenzyloxy)]salicylaldiminate} copper(II). *Journal of Materials Chemistry* 3[10], 1049-1052. **1993**.
- Chari, R.V.J. Targeted delivery of chemotherapeutics: tumor-activated prodrug therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* 31[1,2], 89-104. **1998**.
- Clarke, M.J., F.Zhu, and D.R.Frasca. Non-Platinum Chemotherapeutic Metallopharmaceuticals. *Chemical Reviews (Washington, D.C.)* 99[9], 2511-2533. **1999**.
- Criado, J.J., M.C.Garcia-Moreno, R.R.Macias, J.J.Marin, M.Medarde, and E.Rodriguez-Fernandez. Synthesis and characterization of sodium cis-dichlorochenodeoxycholylglycinate(O,N) platinum(II)--cytostatic activity. *BIOMETALS* 12[3], 281-288. **1999**.
- Criado, J.J., R.I.R.Macias, M.Medarde, M.J.Monte, M.A.Serrano, and J.J.G.Marin. Synthesis and Characterization of the New Cytostatic Complex cis-Diammineplatinum(II)-Chlorocholylglycinate. *Bioconjugate Chemistry* 8[4], 453-458. **1997**.

- Demus, D., H.Zaschke, et al.. 1984. *Flüssige Kristalle in Tabellen II*. VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig **1984**.
- Diaz, F.R., N.Valdebenito, J.L.Serrano, M.Marcos, J.I.Martinez, and P.J.Alonso. "Smectic Cu(II), Pd(II) and VO(IV) complexes: synthesis, EPR and thermogravimetric studies." *Liq.Cryst.* 25:217-223. **1998**.
- Drain, C.M., R.Fischer, E.G.Nolen, and J.M.Lehn. Self-assembly of a bisporphyrin supramolecular cage induced by molecular recognition between complementary hydrogen bonding sites. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* [3], 243-245. **1993**.
- El Ali, B. and H.Alper. The application of transition metal catalysis for selective cyclocarbonylation reactions. Synthesis of lactones and lactams. *Synlett* [2], 161-171. **2000**.
- Espinet, P., M. Benouazzane and S. Coco, Binuclear mesogenic Copper(I) Isocyanide complexes with an unusual inorganic core formed by two tetrahedra sharing an edge. *Inorganic Chemistry* 41[22], 5754-5759. **2002**.
- Fujita, M., D.Oguro, M.Miyazawa, H.Oka, K.Yamaguchi, and K.Ogura. Self-assembly of ten molecules into a nanometer-sized organic host frameworks. *Nature (London)* 378[6556], 469-471. **1995**.
- Giroud-Godquin, A.M. and P.M.Maitlis. Metallomesogens: metal complexes in ordered fluid phases. *Angewandte Chemie* 103[4], 370-398. **1991**.
- Granda-Valdes, M., R.Badia, G.Pina-Luis, and M.E.Diaz-Garcia. Photoinduced electron transfer systems and their analytical application in chemical sensing. *Quimica Analitica (Barcelona)* 19[Supl. 1], 38-53. **2000**.
- Griesar, K., Y.Galyametdinov, M.Anthanassopoulou, I.Ovchinnikov, and W.Haase. Paramagnetic liquid crystalline nickel(II) compounds. *Advanced Materials (Weinheim, Germany)* 6[5], 381-384. **1994**.
- Guo, Z. and P.J.Sadler. Metals in medicine. *Angewandte Chemie, International Edition* 38[11], 1512-1531. **1999**.
- Himmelweite, F., M.Marquart, and H.Dahle. "The Collected Papers of Paul Ehrlich , 1, 596-618. Elmsford, New York: Pergamon." *P. Ehrlich*. Pergamon. Elmsford, New York. 596-618. **1956**.
- Holleman, A.F. and E. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie/ Hollemann-Wiberg*. Aug. 101, Berlin, de Gruyter. **1995**.
- Hoshino, N., R.Hayakawa, T.Shibuya, and Y.Matsunaga. Mesomorphic properties of metallonematogens, bis[4-((4-alkoxybenzoyl)oxy)-N-(n-alkyl)salicyaldiminato]copper(II) complexes. *Inorganic Chemistry* 29[25], 5129-5131. **1990**.
- Hoshino, N., K.Takahashi, T.Sekiuchi, H.Tanaka, and Y.Matsunaga. Smectogenic Copper(II) Complexes of N-Salicylideneaniline Derivatives. A Comparative Study of

- Homologous Series Carrying Alkoxy and/or Alkanoyloxy Substituents. *Inorganic Chemistry* 37[5], 882-889. **1998**.
- Izubiri, M.R., A.M.Z.Slawin, D.Cole-Hamilton, and J.D.Woollins. Synthesis of new phosphino-amines, their metal complexes and their application in catalysis. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* 168-169, 441-444. **2001**.
- Jackson, A., J.Davis, R.J.Pither, A.Rodger, and M.J.Hannon. Estrogen-Derived Steroidal Metal Complexes: Agents for Cellular Delivery of Metal Centers to Estrogen Receptor-Positive Cells. *Inorganic Chemistry* 40[16], 3964-3973. **2001**.
- Kalyanasundaram, K. and M.Gratzel. Applications of functionalized transition metal complexes in photonic and optoelectronic devices. *Coordination Chemistry Reviews* 177, 347-414. **1998**.
- Khandar, A.A. and Z.Rezvani. "Preparation and thermal properties of the bis[5-((4-heptyloxyphenyl)azo)-N-(4-alkoxyphenyl)-salicylaldiminato]copper(II) complex homologues." *Polyhedron*. 18:129-133. **1998**.
- Kramer, W., G.Wess, A.Enhsen, E.Falk, A.Hoffmann, G.Neckermann, G.Schubert, and M.Urmann. Modified bile acids as carriers for peptides and drugs. *Journal of Controlled Release* 46[1,2], 17-30. **1997**.
- Kratz, F. and M.T.Schutte. Anticancer metal complexes and tumor targeting strategies. *Cancer Journal* 11[4], 176-182. **1998**.
- Lai, C.K., F.G.Chen, Y.J.Ku, C.H.Tsai, and R.Lin. "Formation of disordered hexagonal arrangements in bis(.beta.,.delta.-triketonato)copper(II) complexes." *J.Chem.Soc.*4683-4688. **1997**.
- Lai, C.K. and F.J.Lin. Discotic bimetallochromophores: highly disordered mesophases of columnar hexagonal arrangements in bis(tetraketonate) vanadyl and copper complexes. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions: Inorganic Chemistry* [1], 17-19. **1997**.
- Laine, P., F.Bedioui, P.Ochsenbein, V.Marvaud, M.Bonin, and E.Amouyal. A New Class of Functionalized Terpyridyl Ligands as Building Blocks for Photosensitized Supramolecular Architectures. Synthesis, Structural, and Electronic Characterizations. *Journal of the American Chemical Society* 124[7], 1364-1377. **2002**.
- Lehn, J.M. Perspectives in supramolecular chemistry: from molecular recognition to molecular information processing and self organization. *Angewandte Chemie* 102[11], 1347-1362. **1990**.
- Leininger, S., B.Olenyuk, and P.J.Stang. Self-Assembly of Discrete Cyclic Nanostructures Mediated by Transition Metals. *Chemical Reviews (Washington, D.C.)* 100[3], 853-907. **2000**.
- Liebsch, S., M.Oakley, R.Paschke, and E.Sinn. "New principles in metallomesogen structure-magnetism correlations." *Inorganic Chemistry Communications*. 5:525-526. **2002**.
- Lydon, D.P. and J.P.Rourke. "Di-cyclopalladated Schiff's base liquid crystals: novel metallomesogens." *Chem.Commun.(Cambridge)*.1741-1742. **1997**.

- Martinez-Diez, M.C., M.G.Larena, M.A.Serrano, R.I.R.Macias, I.Izco-Basurko, and J.J.G.Marin. Relationship between DNA-reactivity and cytostatic effect of two novel bile acid-platinum derivatives, Bamet-UD2 and Bamet-D3. *Anticancer Research* 20[5A], 3315-3321. **2000**.
- Matsumoto, S. "Polynuclear metal complexes and their application to multicolor liquid crystal display." *Kagaku to Kogyo (Tokyo)*. 32:753-756. **1979**.
- Maverick, A.W., S.C.Buckingham, Q.Yao, J.R.Bradbury, and G.G.Stanley. Intramolecular coordination of bidentate Lewis bases to a cofacial binuclear copper(II) complex. *Journal of the American Chemical Society* 108[23], 7430-7431. **1986**.
- Meier, P.J. and B.Stieger. Bile salt transporters. *Annual Review of Physiology* 64, 635-661. **2002**.
- Monte, M.J., S.Dominguez, M.F.Palomero, R.I.R.Macias, and J.J.G.Marin. Further evidence of the usefulness of bile acids as molecules for shuttling cytostatic drugs toward liver tumors. *Journal of Hepatology* 31[3], 521-528. **1999**.
- Monte, M.J., F.Palomero, G.R.Sainz, M.Dominguez, M.Diez, A.Torano, and J.J.G.Marin. Bile acid secretion during rat liver carcinogenesis. *Life Sciences* 66[12], 1085-1095. **2000**.
- Mori, A., S.I.Yamamoto, M.Takemoto, and S.Ujiie. Mesomorphic properties of bis(5-alkoxy-2-aminotroponato)coppers and their N,N-dimethyl derivatives. *Chemistry Letters* [2], 186-187. **2002**.
- Neumann, B., T.Hegmann, R.Wolf, and C.Tschierske. "Binuclear cyclopalladated cyclophanes: towards a new family of metallomesogens." *Chem.Commun.(Cambridge)*.105-106. **1998**.
- Ohta, K., H.Ema, Y.Morizumi, T.Watanabe, T.Fujimoto, and I.Yamamoto. Rod-like liquid crystals of organic transition metal complexes. I. Reversible transformation between blue smectogen and red nematogen. *Liquid Crystals* 8[3], 311-330. **1990**.
- Ohta, K., H.Ema, I.Yamamoto, and K.Matsuzaki. Discotic liquid crystals of transition metal complexes. VI. Monotropic lamellar mesomorphism of tetrakis(n-alkyldithiolato)nickel(II) and bis(n-alkylxanthato)nickel(II) complexes. *Liquid Crystals* 3[12], 1671-1687. **1988**.
- Ohta, K., Y.Morizumi, T.Fujimoto, I.Yamamoto, K.Miyamura, and Y.Gohshi. "Rod-like liquid crystals of organic transition metal complexes. 3. A reversible transition between dimer smectic E phase and monomer smectic A phase in the [N,N'-bis(5-alkylsalicylidene)ethylenediaminato] nickel (II) complexes." *Mol.Cryst.Liq.Cryst.Sci.Technol.* 214:161-169. **1992**.
- Paschke, R., D.Balkow, U.Baumeister, H.Hartung, J.R.Chipperfield, A.B.Blake, P.G.Nelson, and G.W.Gray. Di(5-substituted-salicylidene)ethylenediaminato complexes. Part II. Mesomorphic properties of di(5-alkylsalicylidene)ethylenediaminato nickel(II) and copper(II) complexes and an x-ray structure determination of [di(5-hexyloxy salicylidene)ethylenediaminato]nickel(II). *Molecular Crystals and Liquid Crystals* 188, 105-118. **1990**.

- Paschke, R., D.Balkow, I.Letko, and G.Pelzl. Di[2-(4-substituted-phenyl)-3-mercaptopropenato]nickel(II) complexes. Metallo-mesogens exhibiting broad nematic ranges. *Liquid Crystals* 16[6], 1105-1107. **1994**.
- Paschke, R., S.Diele, I.Letko, A.Wiegeleben, G.Pelzl, K.Griesar, M.Athanassopoulou, and W.Haase. Mesomorphic properties and magnetic behavior of di-(5-substituted-salicylidene)ethylenediaminato cobalt(II) complexes. *Liquid Crystals* 18[3], 451-456. **1995**.
- Paschke, R., J.Kalbitz, and C.Paetz. "Novel spacer linked bile acid-cisplatin compounds as a model for specific drug delivery, synthesis and characterization." *Inorganica Chimica Acta*. 304:241-249. **2000**.
- Paschke, R., S.Liebsch, C.Tschierske, M.Oakley, and E.Sinn. Synthesis and Mesogenic Properties of Binuclear Copper(II) Complexes Derived from Salicylaldimine Schiff Bases. *Inorganic Chemistry* accepted. **2003a**.
- Paschke, R., H.Zaschke, A.Maedicke, J.R.Chipperfield, A.B.Blake, P.G.Nelson, and G.W.Gray. Liquid crystalline transition metal complexes derived from di(5-alkyloxysalicylidene)ethylenediamines. *Molecular Crystals and Liquid Crystals, Letters Section* 6[3], 81-85. **1988**.
- Paschke, R., D.Balkow, and E.Sinn. Lowering melting points in asymmetrically substituted Salen-copper(II) complexes exhibiting mesomorphic behavior. Structure of the mesogen Cu(5-hexyloxySalen). *Inorganic Chemistry* 41[7], 1949-1953. **2002**.
- Paschke, R., J.Kalbitz, and C.Paetz. Preparation of multifunctional spacers for the transportation of conjugates of physiologically active compounds. *Martin-Luther-Univ.* 99-19950686[19950686], 6. **1999**. DE.
- Paschke, R., J.Kalbitz, C.Paetz, M.Luckner, T.Mueller, H.J.Schmoll, H.Mueller, E.Sorkau, and E.Sinn. Cholic acid-carboplatin compounds (CarboChAPt) as models for specific drug delivery: synthesis of novel carboplatin analogous derivatives and comparison of the cytotoxic properties with corresponding cisplatin compounds. *Journal of Inorganic Biochemistry* 94[4], 335-342. **2003b**.
- Paschke, R., C.Paetz, T.Mueller, H.J.Schmoll, E.Sorkau, H.Muller, and E.Sinn. Biomolecules Linked to Transition Metal Complexes – New Chances for Chemotherapy. *Current Medicinal Chemistry* [10], 1241-1253. **2003c**.
- Perez, F., P.Judeinstein, and J.P.Bayle. New laterally dialkoxy branched nematogens and copper metallomesogens with large nematic range. *New Journal of Chemistry* 19[10], 1015-1017. **1995**.
- Petzinger, E. Drug transport in the liver as related to bile acid transport systems. *Nova Acta Leopoldina* 78[306, Renal and Hepatic Transport--Similarities and Differences], 149-156. **1998**.
- Petzinger, E., A.Wickboldt, P.Pagels, D.Starke, and W.Kramer. Hepatobiliary transport of bile acid amino acid, bile acid peptide, and bile acid oligonucleotide conjugates in rats. *Hepatology (Philadelphia)* 30[5], 1257-1268. **1999**.

- Rao, N.V.S., D.Singha, M.Das, and M.K.Paul. Synthesis and mesomorphic properties of N(4-n-alkyloxy salicylidene)4'-n-alkylanilines and their copper complexes I. *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology, Section A: Molecular Crystals and Liquid Crystals* 373, 105-117. **2002**.
- Sauvage, J.P. Rotaxanes and catenanes in motion: towards molecular machines and motors. *Bulletin of the Polish Academy of Sciences, Chemistry* 46[3], 289-307. **1998**.
- Schwietert, C.W. and J.P.McCue. Coordination compounds in medicinal chemistry. *Coord.Chem.Rev.* 184, 67-89. **1999**.
- Serrano, J.L. *Metallomesogens: Synthesis, Properties, and Applications*. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 498. **1996**.
- Serrette, A.G., C.K.Lai, and T.M.Swager. Complementary Shapes in Columnar Liquid Crystals: Structural Control in Homo- and Heteronuclear Bimetallic Assemblies. *Chemistry of Materials* 6[12], 2252-2268. **1994**.
- Sharma, V. and D.Piwnica-Worms. Metal Complexes for Therapy and Diagnosis of Drug Resistance. *Chemical Reviews (Washington, D.C.)* 99[9], 2545-2560. **1999**.
- Slone, R.V., K.D.Benkstein, S.Belanger, J.T.Hupp, I.A.Guzei, and A.L.Rheingold. Luminescent transition-metal-containing cyclophanes ("molecular squares"): covalent self-assembly, host-guest studies and preliminary nanoporous materials applications. *Coordination Chemistry Reviews* 171, 221-243. **1998**.
- Tantrawong, S. and P.Styring. Metal-containing liquid crystals with potential application in optical storage devices. *Liquid Crystals* 22[1], 17-22. **1997**.
- von Angerer, E.. "Platinum complexes with specific activity against hormone-dependent tumors." In B.K.Keppler, editor, *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*. VCH Verlagsgesellschaft mbH. Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo. 73-84. **1993**.

## **Danksagung**

Die zielgerichtete Synthese neuer Verbindungen mit der Absicht der Erzeugung neuer Eigenschaften bzw. Applikationen ist ein Prozess, der neben der Freude am Erfolg viele Unwägbarkeiten und Fehlschläge mit sich bringt. Syntheseplanung, Präparation und Analytik stellen eine Gesamtheit dar, bei der kleinste Fehler in jedem der Teilbereiche den Gesamterfolg in Frage stellen können. Die Früchte der Arbeit können oft erst nach langer, konsequent durchgeführter Arbeit geerntet werden. Ich möchte mich deshalb bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit praktisch beigetragen und all diese Phasen genossen und durchlitten haben, herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt:

Christian Pätz, Jutta Kalbitz, Dörte Balkow, Stephan Liebsch, Mike Oakley, Jörg Budig, Thomas Müller, Eduard Sorkau, Christine Peters, Ute Baumeister, Iris Letko und meiner langjährigen Laborantin Gisela Naumann.

Für die fachlichen Hinweise und Diskussionen sowie die erwiesene Unterstützung danke ich insbesondere: Prof. Müller, Prof. Steinborn, Prof. Csuk, Prof. Tschierske, Prof. Luckner, Prof. Dräger, Prof. Weissflog, Prof. Hartung, Dr. Diele, Prof. Pelzl, Prof. Haase, Prof. Sinn und Prof. Schmoll.